

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

**GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (ESBL)
ÜRETEN MİKROORGANİZMALARLA GELİŞEN ÜRİNER
ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARI**

Dr. Meryem Seda BOYRAZ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2014

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

**GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (ESBL)
ÜRETEN MİKROORGANİZMALARLA GELİŞEN ÜRİNER
ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARI**

Dr. Meryem Seda BOYRAZ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ

ANKARA
2014

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmayı bana tez konusu olarak veren ve hazırlanma surecinde benden engin bilimsel tecrubesini, yardımlarını ve manevi desteğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Ali Bulent Cengiz'e, uzmanlık eğitimim sırasında değerli katkıları nedeniyle Prof. Dr. Mehmet Ceyhan'a ve Prof. Dr. Ateş Kara'ya, bilimsel çalışma konusunda desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Őule nal'a, Doç. Dr. E. Betül Tavid'e, Uzm. Dr. Eda Karadağ ncel'e ve tezimin istatistik aőamasında özverili yardımları nedeniyle Araştırma Gevlisi Dr. Sevilay Karahan'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen aileme ve çok uzaklarda olsa da desteğini her an yanımızda hissettiğim abim Hakan Boyraz'a en içten minnet duygularımı ve őükranlarımı sunarım.

Yaőama sevincimi her daim ayakta tutan sevgili eőim Gokhan Boyraz'a ve biricik kızım Zeynep Nil Boyraz'a teşekkür ederim.

Dr. Meryem Seda BOYRAZ

ÖZET

Boyras Meryem Seda, Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz (ESBL) Üreten Mikroorganizmalarla Gelişen Üriner Enfeksiyonlu Çocukların Klinik ve Laboratuvar Bulguları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üreten mikroorganizmalarla gelişen üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE'ler) önemli bir sağlık sorunudur. ESBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen ÜSE'si olan çocukların klinik ve laboratuvar özelliklerini ve ESBL pozitif enfeksiyon açısından risk faktörlerini değerlendirmek için planlanan çalışmamıza 0-17 yaş grubundaki toplumdan kazanılmış ÜSE'si olan vakalar (158 hastanın ESBL pozitif 178 atağı; 162 hastanın ESBL negatif 166 atağı) dahil edilmiştir.

ESBL pozitifliği erkeklerde daha fazladır ($p=0,046$). İdrarda koku ve huzursuzluk ESBL pozitif grupta, hematüri ise ESBL negatif grupta daha fazla bulunmuştur ($p=0,006$ ve $p=0,019$). Semptom süresi ESBL pozitif grupta daha uzundur ($p<0,001$). İdrar incelemesinde lökosit sayısı ESBL negatif grupta daha fazladır ($p=0,001$). Lökositoz ve periferik yaymada polimorfonükleer lökosit hakimiyeti ESBL pozitif grupta daha az saptanmıştır ($p=0,002$ ve $p<0,001$). Her iki grupta en fazla izole edilen bakteri E. coli'dir.

ESBL pozitif grupta aminoglikozidlere, kinolonlara, nitrofurantoine, TMP-SMZ'ye direnç daha fazladır. Altta yatan üriner sistem hastalığı, ÜSE için profilaktik antibiyotik kullanımı ve son 3 ay içinde hastanede yatış hikayesi ESBL pozitif ÜSE gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. ESBL pozitif ÜSE gelişme riskinin altta yatan bir üriner sistem hastalığı varlığında 2,22 kat ($p=0,013$), profilaktik antibiyotik kullanımında 2,71 kat ($p=0,01$) ve son 3 ay içinde hastanede yatma durumunda 3,35 kat ($p=0,006$) arttığı belirlenmiştir.

ESBL pozitif grupta negatif gruba göre ultrasonografide daha fazla anormal bulgu saptanmıştır (p=0,005). ESBL pozitif gruptaki hastaların hastanede daha uzun süre yattığı belirlenmiştir (p=0,044).

ÜSE'si olan çocuk hastalar değerlendirilirken ESBL pozitif hastaların klinik özelliklerinin farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Altta yatan üriner sistem hastalığı olan, profilaktik antibiyotik kullanan ve son 3 ayda hastanede yatan çocuklarda antibiyotik seçimi artmış ESBL pozitif enfeksiyon riski dikkate alınarak yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, ESBL üreten bakteri, çocuk, risk faktörleri, klinik özellikler, antibiyotik direnci

ABSTRACT

Boyras Meryem Seda, Clinical Characteristics and Laboratory Findings of Children with Urinary Tract Infections Caused by Extended Spectrum Beta-lactamases (ESBL) Producing Microorganisms, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara 2014.

The urinary tract infections (UTI) caused by extended spectrum beta-lactamases (ESBL) producing microorganisms are an important general health problem.

In this study, the community acquired UTI cases from 0-17 age group were included in order to investigate the clinical characteristics and laboratory findings of the children with UTIs caused by ESBL positive microorganisms and to evaluate associated the risk factors. Total of 178 urine samples from 158 patients with positive ESBL and 166 urine samples from 162 patients with negative ESBL were included in this study.

The ESBL positive UTIs were more common among male patients ($p=0,046$). While the discomfort and urine odor were more common in ESBL positive group, hematuria was found to be more common in ESBL negative group ($p=0,019$ and $p=0,006$). The duration of symptoms was longer in ESBL positive group ($p<0,001$). In urinary analysis, the number of leukocyte was higher in ESBL negative group ($p=0,001$). Leukocytosis and polymorphonuclear leukocyte proportion in peripheral smear were lower in ESBL positive group ($p=0,002$ and $p<0,001$). E.coli was the most isolated microorganism in both groups. The resistance rates to aminoglycosides, quinolones, nitrofurantoin, trimethoprim-sulfamethoxazole were higher in ESBL positive group.

Logistic regression analysis identified the underlying urinary tract condition, UTI antimicrobial prophylaxis and history of hospitalization in the last three months as independent risk factors, increasing the risk 2,22-fold ($p=0,013$), 2,71-fold ($p=0,01$) and 3,35-fold ($p=0,006$), respectively for ESBL-positive UTI.

More abnormal ultrasonography findings were found in ESBL positive group when compared to the ESBL-negative group ($p=0,005$). The mean duration of hospitalization for patients with ESBL-positive UTI was significantly longer than that for patients with ESBL-negative UTI.

While evaluating the children with UTI, it should be taken into consideration that ESBL positive patients may have different clinical characteristics. The ESBL positive infection risk should be taken into consideration while choosing the antibiotics for children who have underlying urinary tract condition, who used prophylactic antibiotic, or who have been hospitalized in the past three months.

Keywords: Urinary tract infection, ESBL-producing bacteria, pediatric patients, risk factors, clinical characteristics, antibiotic resistance.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| ÖZET..... | ii |
| ABSTRACT..... | iv |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | x |
| TABLolar DİZİNİ | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI..... | 2 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji | 2 |
| 2.1.2. Sınıflama..... | 2 |
| 2.1.3. Üropatojenler | 4 |
| 2.1.4. Patogenez ve Patoloji..... | 5 |
| 2.1.5. Risk Faktörleri | 7 |
| 2.1.5.1. Vezikoureteral reflü..... | 9 |
| 2.1.5.1.1. Prevalans | 10 |
| 2.1.5.1.2. VUR Sınıflandırılması | 11 |
| 2.1.5.1.3. Tanı | 11 |
| 2.1.5.1.4. Doğal seyir | 12 |
| 2.1.5.1.5. Tedavi..... | 13 |
| 2.1.5.1.6. Prognoz | 14 |
| 2.1.5.1.7. Profilaksi | 15 |
| 2.1.5.2. İşeme disfonksiyonu | 16 |
| 2.1.5.2.1. Çocuklarda idrar kontrolü | 16 |
| 2.1.5.2.2. Mesane fizyolojisi | 17 |
| 2.1.5.2.3. Depolama fazı | 17 |

| | |
|--|----|
| 2.1.5.2.4. İşeme fazı | 18 |
| 2.1.5.2.5. Çocuklarda İnkontinans | 19 |
| 2.1.5.2.6. Diüurnal inkontinans..... | 20 |
| 2.1.5.3. Obstrüktif üropatiler | 31 |
| 2.1.5.4. Nörojenik mesane | 32 |
| 2.1.6. ÜSE’de klinik bulgular | 33 |
| 2.1.7. Tanı | 34 |
| 2.1.8. Tedavi | 38 |
| 2.1.9. Asemptomatik Bakteriüri..... | 41 |
| 2.1.10. Fungal ÜSE’de Tedavi | 41 |
| 2.1.11. Profilaksi..... | 42 |
| 2.1.12. Görüntüleme yöntemleri..... | 43 |
| 2.1.13. Komplikasyon ve Prognoz..... | 46 |
| 2.2. ÜSE ve ESBL | 47 |
| 2.2.1. Beta laktamazlar | 47 |
| 2.2.2. ESBL | 47 |
| 2.2.3. Tanı Yöntemleri..... | 49 |
| 2.2.4. Epidemiyoloji | 50 |
| 2.2.5. Klinik Önem ve Risk Faktörleri | 51 |
| 2.2.6. Kontrol Önlemleri, Korunma ve Tedavi..... | 53 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 57 |
| 3.1. LABORATUVAR TETKİKLERİ..... | 59 |
| 3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME | 60 |
| 4. BULGULAR | 61 |
| 5. TARTIŞMA | 81 |
| 6. SONUÇLAR | 90 |
| 7. KAYNAKLAR | 95 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------|--|
| ADH | : Antidiüretik hormon |
| AmpC | : Bir tür beta laktamaz |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| CAM | : Amoksisilin-klavulanat |
| CFU | : Colony forming unit |
| CME-1 | : Bir tür beta laktamaz |
| CRP | : C-reaktif protein |
| CSLI | : Amerika Birleşik Devletleri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü |
| CTX-M | : Bir tür beta laktamaz |
| DMSA | : Dimerkapto süksinik asit |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| DTPA | : Dietil triamin penta-asetik asit |
| EN | : Enürezis nokturna |
| ESBL | : Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz |
| ESH | : Eritrosit sedimentasyon hızı |
| GES-1 | : Bir tür beta laktamaz |
| GİS | : Gastrointestinal sistem |
| GSP | : Geniş spektrumlu penisilin |
| GÜS | : Genito üriner sistem |
| IL | : İnterlökin |
| LE | : Lökosit esteraz |
| MAG3 | : Merkapto asetil-triglisin |
| MIC | : Minimum inhibitör konsantrasyon |
| MRG | : Manyetik rezonans görüntüleme |
| OXA | : Bir tür beta laktamaz |

| | |
|---------|---|
| PCR | : Polimeraz zincir reaksiyonu |
| PER-1 | : Bir tür beta laktamaz |
| PER-2 | : Bir tür beta laktamaz |
| PUV | : Posterior üretral valv |
| RNC | : Radyonüklid sistografi |
| SAM | : Ampisilin-sulbaktam |
| SHV | : Sülfidril variable |
| SDBY | : Son dönem böbrek yetmezliği |
| SFO-1 | : Bir tür beta laktamaz |
| SPA | : Suprapubik aspirasyon |
| SS | : Sefalosporin |
| ST | : Sekans tip |
| Tc | : Teknesyum |
| TEM | : Bir tür beta laktamaz |
| TEST | : Tigesiklin Değerlendirme ve Sürveyans Çalışması |
| TLA-1 | : Bir tür beta laktamaz |
| TMP-SMZ | : Trimetoprim-sulfametoksazol |
| UPB | : Ureteropelvik bileşke |
| USG | : Ultrasonografi |
| ÜSE | : Üriner sistem enfeksiyonu |
| VEB-1 | : Bir tür beta laktamaz |
| VCUG | : Kontrastlı işeme sistografisi |
| VUR | : Vezikoüreteral reflü |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa No:</u> |
|--|------------------|
| 2.1. Renal skar, hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliği gelişimini etkileyen faktörler | 7 |
| 2.2. VUR Evrelendirmesi..... | 11 |
| 2.3. Mesanenin idrar depolamasından sorumlu sempatik yol..... | 18 |
| 2.4. Mesanenin boşalmasından sorumlu parasempatik yol..... | 19 |
| 2.5. Yaşlara göre EN prevalansı | 27 |
| 2.6. Monosemptomatik EN etiopatogenezi..... | 28 |
| 4.1. ESBL pozitif ÜSE'lerin yıllara göre yüzdeleri | 62 |
| 4.2. ESBL pozitif ve negatif ÜSE etkenlerinde çeşitli antimikrobiyal ilaçlara belirlenen dirençler | 68 |

TABLolar DİZİNİ

| <u>Tablo</u> | <u>Sayfa No:</u> |
|--|-------------------------|
| 2.1. Cerrahi olarak düzeltilebilir bakteriyel persistans nedenleri..... | 3 |
| 2.2. Çocuklarda üriner sistem patojenleri | 5 |
| 2.3. ÜSE’de risk faktörleri | 8 |
| 2.4. Çocukluk çağında üriner inkontinans nedenleri | 20 |
| 2.5. İşeme disfonksiyonunda kullanılan ilaçlar..... | 26 |
| 2.6. İdrar tetkiki parametrelerinin sensitivite ve spesifitesi | 35 |
| 2.7. ÜSE tanısında kullanılan idrar kültürü kriterleri | 36 |
| 2.8. Çocuklarda ÜSE’de kullanılan oral antibiyotikler..... | 38 |
| 2.9. Çocuklarda ÜSE’de kullanılan parenteral antibiyotikler | 39 |
| 2.10. Çocuklarda ÜSE profilaksisinde kullanılan ilaçlar | 42 |
| 2.11. ESBL üreten patojenlerde tedavi önerileri..... | 54 |
| 4.1. ESBL pozitif ve negatif ÜSE ataklarının yıllara göre dağılımı | 61 |
| 4.2. Hastaların yaş ve cinsiyet’e göre dağılımı | 63 |
| 4.3. Hastaların semptom ve bulguları | 64 |
| 4.4. ESBL pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren semptom ve bulguların yaş gruplarına göre dağılımı | 64 |
| 4.5. ESBL pozitif ve negatif gruplarda semptom ve bulgu açısından farklılığa neden olan şikayetlerin başlama süresi | 65 |
| 4.6. ESBL pozitif ve negatif ÜSE’lerde idrar incelemesi bulguları | 65 |
| 4.7. Hastalarda idrar alma yöntemlerinin dağılımı | 66 |
| 4.8. ESBL pozitif ve negatif ÜSE’lerde izole edilen mikroorganizmalar | 67 |
| 4.9. ESBL pozitif ve negatif ÜSE etkenlerinin antibiyotiklere direnci | 68 |
| 4.10. ESBL pozitif ve negatif ÜSE’lerde hematolojik bulgular | 69 |
| 4.11. ESBL pozitif ÜSE’lerde araştırılan olası risk faktörleri | 71 |
| 4.12. ESBL pozitif ÜSE’lerde risk faktörleri* | 72 |
| 4.13. ESBL pozitif ve negatif ÜSE’li hastalarda profilaktik antibiyotik kullanma nedenleri..... | 72 |

| | | |
|--------------|--|----|
| 4.14. | ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların altta yatan üriner sistem hastalıklarına göre dağılımı | 73 |
| 4.15. | ESBL pozitif ve negatif ÜSE'li hastaların son 3 ayda kullandıkları antibiyotikler | 74 |
| 4.16. | ESBL pozitif ve negatif ÜSE'li hastalarda profilaksizde kullanılmış olan antibiyotikler | 75 |
| 4.17. | ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan ve son 3 ayda hastaneye yatırılan hastaların yatış nedenlerine göre dağılımı | 75 |
| 4.18. | ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların son 1 ayda yapılan cerrahi işlem durumuna göre dağılımı | 76 |
| 4.19. | Hastaların USG bulguları | 76 |
| 4.20. | Hastaların VCUG bulguları | 77 |
| 4.21. | Hastaların DMSA bulguları | 77 |
| 4.22. | ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların tedavisinde uygulanan antibiyotikler | 78 |
| 4.23. | ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastalarda üreyen mikroorganizmalara göre verilen antibiyotiklerin dağılımı | 79 |
| 4.24. | ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların yatış durumuna göre dağılımı | 79 |
| 4.25. | ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların yatış süresi ve tedavi süresine göre dağılımı | 80 |
| 4.26. | Yatarak tedavi uygulanan ESBL pozitif ve negatif ÜSE'li hastaların yatış tanıları | 80 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL)'lar plazmidler ile aktarılan enzimlerdir [1]. ESBL pozitifliği ilk kez 'Enterobacteriaceae' ailesinin üyeleri olan *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) suşlarında 1980'li yılların ortalarında Avrupa'da ve 1992'de Türkiye'de rapor edilmiştir [2, 3].

Günümüzde ESBL pozitif *Klebsiella* türleri (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*) ve *E. coli* ile gelişen enfeksiyon hastalıkları özellikle de üriner enfeksiyonlar tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Bu enzimlerin 'Enterobacteriaceae' ailesinin bir diğer üyesi olan *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) ve bazı enterik ve nonenterik organizmalar tarafından da üretildikleri bilinmektedir [4].

ESBL kodlayan genlerin varlığı çoklu ilaç direncinde artış açısından risk faktörüdür. Bu nedenle ESBL pozitif bakteriler ile gelişen enfeksiyon hastalıklarında antibiyotik seçenekleri sınırlıdır. Başta *E. coli* olmak üzere ESBL üreten mikroorganizmalar ile gelişen toplumdan kazanılmış üriner enfeksiyonlarda artış görülmektedir. Erişkinlerde toplumdan kazanılmış ESBL pozitif üriner enfeksiyon ve hastanede yatan erişkinlerde ESBL pozitif organizmalar ile kolonizasyon veya hastanede kazanılmış enfeksiyon açısından bazı risk faktörleri belirlenmiştir [5]. Hastanede yatan çocuklarda ESBL pozitif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlar açısından risk faktörlerini araştıran birkaç çalışma mevcuttur [6-8]. Benzer şekilde literatürde çocuklarda ESBL üreten *E. coli* suşları ve *Klebsiella* türleri ile gelişen toplumdan kazanılmış üriner enfeksiyonlar için risk faktörlerinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır [2, 9-12].

Bu nedenle çalışmamızda çocuklarda toplumdan kazanılmış ESBL üreten bir patojen ile üriner sistem enfeksiyonu gelişmesi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi, ESBL pozitif vakaların klinik özelliklerinin, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının saptanması ve bunların ESBL negatif üriner enfeksiyonu olan vakalar ile karşılaştırılarak farklılık gösterip göstermediklerinin araştırılması ve böylelikle literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

2.1.1. Epidemiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), çocuklarda en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyondur [13]. ÜSE insidansı yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterir. Yenidoğan döneminde prevalans yüksektir ve hastalık daha çok erkeklerde görülür. Küçük bebeklerde E. coli dışı etkenler daha sık ve ürosepsis riski daha yüksektir [14].

ÜSE insidansı hayatın ilk 3 ayında kızlarda %7,5, sünnetli erkeklerde %2,4, sünnetli olmayan erkeklerde %20,1 oranlarında iken, hayatın ilk yılında erkeklerde (%3,7) kızlara göre (%2) biraz daha yüksektir. Zamanla insidans değişir ve ÜSE tanısı almış prepubertal kızlarda yaklaşık %3 erkeklerde ise %1 oranında görülür [14, 15].

2.1.2. Sınıflama

ÜSE'ler genellikle üropatojenin üriner sistemde kolonize olduğu yere göre sınıflandırılır. Piyelonefrit (üst üriner sistem); böbrek parankiminin, sistit (alt üriner sistem); mesanenin, uretrit; uretranın 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 [16, 17].

Komplike ÜSE son dönem böbrek yetmezliği, renal skar, ürosepsis gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen enfeksiyonları tanımlar [18].

Son yıllarda çocukluk dönemi ÜSE'leri için ilk enfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde fonksiyonel sınıflama önerilmektedir [16, 17].

İlk ÜSE uygun yöntemle alınmış idrar kültürü ile kanıtlanmış ilk ÜSE'dir. ÜSE renal hasar potansiyeli yüksek, komplike olmaya yatkınlık yaratacak anatomik anomalilerin ilk belirtisi olabilir. Bu nedenle ilk ÜSE saptandığında anatomik değerlendirme önerilir [17].

Tekrarlayan ÜSE; ilk tedaviyle düzelmeyen bakteriüri, bakteriyel persistans ve başka patojenle reenfeksiyon olarak 3 başlık altında incelenebilir [16].

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 2.1.) [16].

Tablo 2.1. 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 tekrarlmasıdır. Etken genellikle

periüretral kolonizasyon sonrasında fekal-perineal-üretral 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 [16, 17].

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 [19].

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 [19].

2.1.3. Üropatojenler

ÜSE, üriner sistemde kolonize olan bakteri, fungus, parazit, virus gibi herhangi bir patojenden kaynaklanabilirse de en sık etken enterik kökenli bakterilerdir [17, 20] (Tablo 2.2). Patojen yaşa ve eşlik eden komorbiditeye göre değişir. Yenidoğan döneminden sonra en sık görülen üropatojen E. coli'dir. Yenidoğanlarda ise grup B streptokok'a sekonder ÜSE daha sıktır. İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda veya damar içi kateter uygulananlarda kandida etken olabilir. Nozokomiyal enfeksiyonlarda ise E. coli, kandida, enterokok, enterobakter ve pseudomonas izole edilebilir [17]. Adenoviruslar ve diğer viral etkenler daha çok sistite neden olurlar [20, 21].

Tablo 2.2. Çocuklarda üriner sistem patojenleri

| Gram negatif basiller | Gram pozitif koklar |
|------------------------------|------------------------------|
| Escherichia coli | Enterokoklar |
| Pseudomonas aeruginosa | Grup B streptokoklar |
| Klebsiella türleri | Staphylococcus aureus |
| Sitrobakter türleri | Staphylococcus epidermidis |
| Enterobacter cloacae | Staphylococcus saprophyticus |
| Morganella morganii | Grup D streptokoklar |
| Proteus mirabilis | Streptococcus faecalis |
| Providencia stuartii | Diğer patojenler |
| Serratia türleri | Kandida türleri |
| Gram negatif kok | Chlamydia trachomatis |
| Neisseria gonorrhoeae | Adenovirus |

2.1.4. Patogenez ve Patoloji

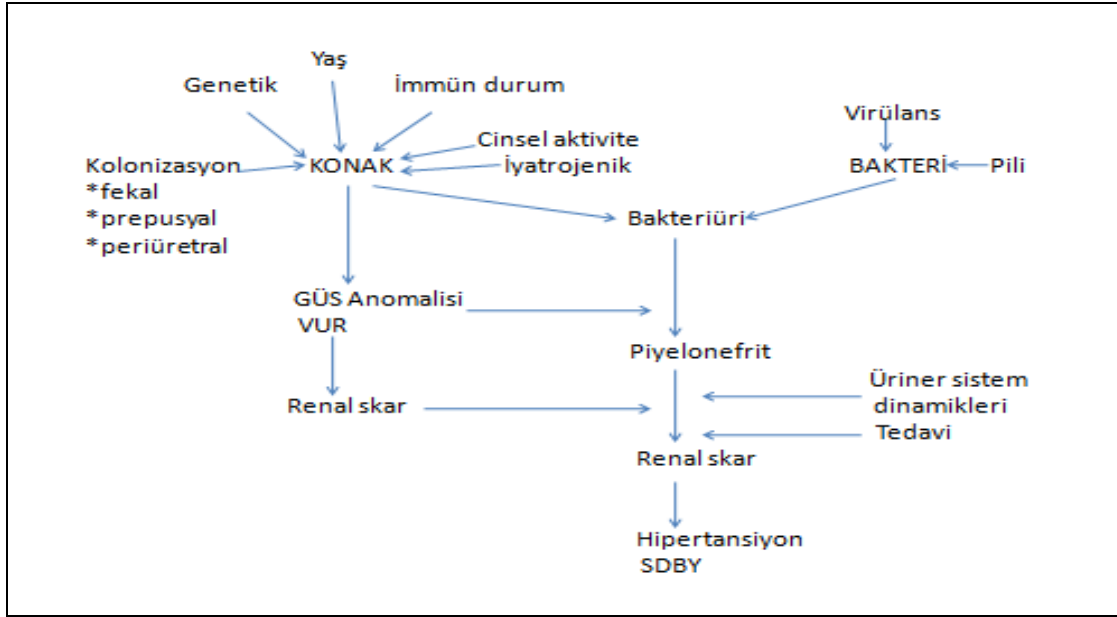
Üriner sistem enfeksiyonlarının çoğu asendan enfeksiyonlardır [20]. Periüretal bakterilerin fekal-perineal-üretral yolu izleyerek retrograd asendan yolla üriner sisteme girdiği bakteriyel klonal çalışmalarla kanıtlanmıştır [22]. Fekal flora kaynaklı bakteri, perinede kolonize olur, üretra aracılığıyla mesaneye ulaşır ve sistite neden olur. Eğer bakteri mesaneden böbreğe de ulaşırsa piyelonefrit gelişir [20]. Diğer bir yol ise sistemik enfeksiyonun kan yoluyla üriner sisteme yayılmasıdır. Daha nadir görülür. İmmün sistem matürasyonu tamamlanmamış olduğundan bebeklerde, yaygın sistemik enfeksiyonlarda veya tüberküloz hastalığında daha sık görülür. Renal, perirenal veya epididimal abse oluşabilir [16, 20]. Bağırsak ve vajen kaynaklı fistüller de ÜSE gelişmesine neden olan diğer unsurlardır [17].

Üriner sistem normalde transizyonel hücreler olarak bilinen epitelin oluşturduğu mukoza ile kaplı steril bir bölgedir. ÜSE'ye karşı ana koruyucu mekanizma böbreklerden mesaneye doğru sabit olan idrar akışı ile birlikte üretra aracılığı ile aralıklı olarak tam boşalan mesanedir [17]. Bu yıkama etkisi ile üriner sistem patojenlerden temizlenir [23].

İdrarın spesifik antimikrobiyal özellikleri; pH'sının düşük olması, polimorfonükleer hücreler ve Tamm-Horsfall glikoproteini içermesidir. Tamm-Horsfall proteini Henle kulpunun çıkan kolunda üretilir [16]. Üropatojenik E. coli tip 1 fimbriyasına spesifik olarak yapışmasının yanısıra işeme sırasında bakterilerin uzaklaştırılmasına yardımcı olarak konak savunmasında rol oynar [24]. Sağlıklı çocukta patojenin, üriner sistem savunma mekanizmalarını geçerek enfeksiyona neden olması için virülans faktörleri olarak bilinen bazı özelliklere sahip olması gerekir. Üropatojenik E. coli bağırsaklarda kolonize olan bakterilerin bir alt grubudur. Bakteri yüzeyindeki fimbriya ile üroepiteldeki spesifik reseptörlere bağlanır. Üropatojenik E. coli epitel hücresi içerisinde apoptozise, epitel hücre invazyonuna ve bakteriyel odak gelişimine neden olur [17].

ÜSE patogenezinde bakterinin yüzeyinde pili veya fimbriya olup olmaması önem taşır [20]. İki çeşit fimbriya tipi bulunmaktadır. Tip 1 fimbriya, E. coli suşlarının çoğunda bulunur. Tip 1 fimbriyanın hedef hücrelere bağlanması D-mannoz ile bloke edilebildiğinden mannoz sensitif olarak adlandırılır. Tip 1 fimbriyanın piyelonefrit patogenezinde rolü bulunmamaktadır. Tip 2 fimbriyalar ise sadece bazı E. coli suşlarında bulunur ve mannoz ile bloke edilememeleri nedeniyle mannoz rezistan olarak adlandırılırlar. Tip 2 fimbriya hem üroepitel hem de eritrositler üzerinde (Gal 1-4 Gal oligosakkariti) spesifik reseptöre sahiptir. Bu nedenle P kan grubu eritrositlerle aglütine olabildiğinden P fimbriya olarak da bilinir. Piyelonefritojenik E. coli suşlarının %76-94'ünde P fimbriya var iken sistitte %19-23, asemptomatik bakteriüride %14 ve sağlıklı çocukların gaita örneklerinde %7 oranında P fimbriyaya sahip E. coli bulunur [16, 20]. Üropatojenik E. coli'den ayrıca sitoletal şişirici toksin (cytolethal distending toxin), alfa hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör-1, ototransfer toksin gibi hücre lizisi, hücre siklus arresti ve hücresel yapı ve fonksiyonunda değişikliklere neden olan toksinlerin salgılandığı gösterilmiştir [25-27]. Moleküler düzeyde mikrobiyal polisakkaridler lokal immün yanıtı aktive eden üroepitelyal reseptörleri (Toll-like reseptörleri) tetikleyebilir. Toll-like reseptörler immün yanıtı başlatır. Proinflamatuvar sitokinlerin [interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8)] ve kemokinlerin sinyalleri ile üriner sistem lümenine nötrofil migrasyonu olur. Klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Bu süreçte bakteri ve konak arasındaki denge ÜSE gelişip gelişmeyeceğini belirler [16].

Çocuklarda ÜSE'nin doğal seyri öngörülemez. Risk faktörleri ve bakteriyel virülans faktörleri enfeksiyonun seyrini etkilese de bunların ÜSE'de piyelonefrit, renal skar, parankim veya fonksiyon kaybı gelişeceğini öngörmeye katkıları sınırlıdır. Enfeksiyon sonrasında %17 veya daha fazla oranda enfeksiyonla ilişkili skar gelişir. Skar gelişenlerin %10-20'sinde erişkin dönemde hipertansiyon görülür. Vakaların çok az bir kısmında renal disfonksiyon ilerleyerek son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır (Şekil 2.1), [16].



Şekil 2.1. Renal skar, hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliği gelişimini etkileyen faktörler

SDBY:son dönem böbrek yetmezliği, GÜS:genitoüriner sistem, VUR:veziköüretal reflü

2.1.5. Risk Faktörleri

ÜSE sağlıklı bir insanda yaşamın herhangi bir döneminde görülebilirse de altta yatan bir risk faktörü varlığında görülme olasılığı artar. Risk faktörleri Tablo 2.3'de gösterilmiştir [20].

Yenidoğan ve süt çocuğu dönemlerinde immün sistemin immature olması nedeniyle ÜSE ve ÜSE komplikasyonlarının gelişme riski artmıştır [28]. Anne sütü alan bebeklerin anne sütündeki IgA, antiadeziv oligosakkaridler ve laktoferrin

sayesinde ÜSE'den korunduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [29-31]. 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 [16].

Çoğu ÜSE'de etkenin fekal-perineal-üretal 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. Bakteriye klonal çalışmalarla toplum salgınlarında fekal ve üriner bakterinin ilişkili olduğu ve aynı ortamı paylaşan aile bireylerinin fekal floralarının benzer olduğu gösterilmiştir [16, 32].

Tablo 2.3. 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 |
| Seksüel aktivite |
| Gebelik |

*Piyelonefrit riskini artırır

ÜSE ile sünnet derisi arasındaki ilişki ilk kez 1982 yılında farkedilmiştir [33]. O zamandan bu yana yapılan birçok çalışmada bir yaş altında sünnet olmamış erkeklerde ÜSE sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir [14, 34-36]. Renal anomalisi olmayan 1 yaş altı sünnetsiz erkek çocuklarında ÜSE gelişme riski yaklaşık %1 iken bu risk sünnet uygulanmasıyla %90 azalır [34, 37, 38]. Yenidoğan döneminde sünnet ile hayatın ilk bir yılında ÜSE insidansı 9 kat azalırken yanısıra ÜSE ile ilişkili tıbbi maliyet ve hastane yatışında da azalma görülür [39]. Sünnet uygulanmasıyla bakteri tutunması için gerekli mukozal yüzeyin (prepsiyum) çıkarılması ile ÜSE'nin azaldığının gösterilmesi, perineal kolonizasyonun enfeksiyon oluşumunda önemli bir yer tuttuğuna işaret eder [40, 41].

2.1.5.1. Vezikoüreteral reflü

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üreterler ve böbreklere retrograd akımıdır [42]. Normal çalışan bir üreterovezikal bileşke idrarın üreterden mesaneye geçişine izin vermesine rağmen işeme anında mesaneden üretere idrar geçişine izin vermez [43].

Reflü altta yatan etiyolojiye bağlı olarak primer veya sekonder olabilir.

Primer reflü; üreterovezikal bileşkedeki konjenital anatomik bozukluklardan kaynaklanır. Sekonder reflü ise mesanede basınç artışına neden olan herhangi bir durum sonucunda antireflü mekanizmasının bozulması ile gelişir. Bu durumlar nörojen mesane, posterior üretral valv, komplet üreteral duplikasyon ve işeme disfonksiyonudur.

Mesaneden üretere geri kaçıışı engelleyen yapı üreterin mesaneye oblik olarak girişi ve mesane içindeki submukozal seyridir [43, 44]. Bu mukozal yerleşim sayesinde işeme anında mesane basıncı üreter üzerinde de etkili olarak üreter içi basıncı yükseltip mesaneden üretere idrar geçişine engel olur [43]. Bu yapıdaki bozulma primer (konjenital) reflüye neden olur.

2.1.5.1.1. Prevalans

VUR prevalansı yüksek bir hastalıktır. Normal popülasyonda reflü görülme oranı %0,4-1,8 arasında değişmektedir [45]. Ancak VUR'a yönelik invaziv tanı yöntemleri sadece hastanın semptom ve kliniğine göre planlandığından gerçek prevalans bilinmemektedir [46]. Üriner enfeksiyon saptanan infantlarda ise bu oran yaşa ve cinsiyete bağlı olarak %30-50 arasında değişir [43, 47].

VUR gelişimine genetik bir yatkınlık söz konusudur. Bu yatkınlığın penetransı değişken olmakla birlikte otozomal dominant kalıtıldığı gösterilmiştir. Reflüsü olan çocukların kardeşlerinde VUR riski %27,4 iken VUR hikayesi olan ebeveynlerden doğan bebeklerde insidans %35,7 daha yüksektir [48].

Prenatal ultrasonografi (USG) ile hidronefroz saptanan hastalarda yaklaşık %10-20 oranında VUR saptanmıştır. Bu hastaların %80'i erkektir. Antenatal hidronefrozun şiddetli reflü ve artmış renal hasarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Postnatal dönemde yapılan USG'de hidronefroz saptanmaması belirgin obstrüksiyon olmadığını düşündürür ancak reflü tanısını dışlayamaz. Bu nedenle sistografi yapılması önerilir [49]. Benzer şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada antenatal hidronefroz saptanan vakalarda postnatal USG'de anteroposterior çap 10 mm üzerinde ise ileri inceleme yapılması önerilmektedir [50].

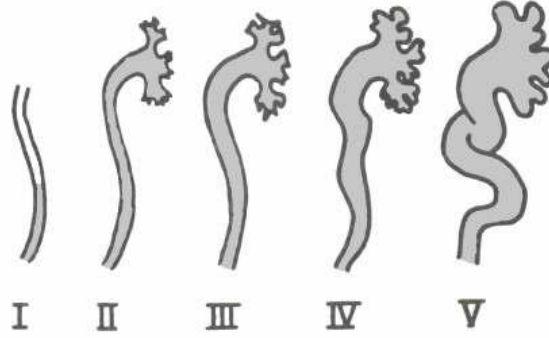
VUR çoğunlukla kızlarda çocukluk çağında ÜSE değerlendirilmesinin bir parçası olarak yapılan tetkiklerde, erkeklerde ise antenatal hidronefroz veya bebeklik döneminde geçirilen piyelonefrit nedeniyle yapılan görüntüleme çalışmalarında saptanır [51].

VUR bebeklik dönemi dışında kızlarda daha sık görülür ancak erkeklerde görülen reflü daha şiddetlidir [44].

Yukarıda belirtilen sebeplerden dolayı antenatal hidronefroz, ailede VUR hikayesi, geçirilmiş ÜSE varlığında VUR açısından ileri inceleme gerekir [44].

2.1.5.1.2. VUR Sınıflandırılması

Reflü şiddeti, Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nun sınıflamasına göre beşe ayrılır (Şekil 2.2), [47]. Bu sınıflamada kontrastlı işeme sistoüretrografisi (VCUG) kullanılarak reflünün derecesinin yanısıra üreter ve pelvis dilatasyonu, kalikslerin anatomisi de değerlendirilir.



- Evre I** : Renal pelvise ulaşmayan, üreterlerde dilatasyon yapmayan reflü.
Evre II : Renal pelvise ulaşan ancak üreterlerde dilatasyon yapmayan reflü.
Evre III : Üreterlerde ve renal pelviste hafif - orta dilatasyon ± fornikslerde hafif küntleşme.
Evre IV : Üreter, renal pelvis, kalikslerde orta dilatasyon, Forniksiyel açıklarda tam obliterasyon, Ancak çoğu kalikte papiller görünüm korunmaktadır.
Evre V : Üreterlerde belirgin dilatasyon ve tortiozite, Renal pelvis ve kalikslerde belirgin dilatasyon, Çoğu kalikte papiller görünüm kaybolmuştur (massif reflü),
International Reflux Study in Children
(Pediatri Radiol 1985;15(2):105-9)

Şekil 2.2. VUR evrelendirmesi

2.1.5.1.3. Tanı

Vezikoureteral reflüye genellikle üriner enfeksiyon araştırılması sırasında veya diğer çocuklarda işeme disfonksiyonu, renal yetmezlik, hipertansiyon veya üriner sistemle ilgili patolojilerin ya da prenatal hidronefrozun değerlendirilmesi sırasında tanı konulur [42].

VUR ihtimalinin yüksek olması nedeniyle USG'de bilateral yüksek dereceli hidronefroz, hidronefrozu olan çift böbrek, üreterosel, üreterik dilatasyon ve mesane anomalisi varlığında VCUG önerilir. Diğer tüm durumlarda reflüyü saptamak için VCUG kullanımı isteğe bağlıdır [48].

Prenatal hidronefroz saptanan hastalarda semptomatik ÜSE sonrası ve 0-2 yaş arası kanıtlanmış ilk ÜSE sonrası VCUG yapılması önerilir [46].

VUR tanısında VCUG ve radyonüklid sistografi (RNC) olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır. VCUG’de mesane kateterizasyonu ile iyotlu kontrast madde veya radyofarmasötik verilerek işeme sırasında ve mesane dolarken mesane ve üst üriner sistem görüntülenir. Kontrastlı VCUG’de radyasyon maruziyetinin fazla olması ve kateterizasyon gerekliliği nedeniyle takiplerde RNC daha çok tercih edilir [44]. RNC, reflüyü saptamada daha duyarlıdır ancak anatomik detay hakkında bilgi vermez. VCU reflünün gösterilmesine ek olarak çift toplayıcı sistem, ektopik ureter, paraüreteral divertikül, mesane çıkım obstrüksiyonu, üst üriner sistemde staz gibi daha çok anatomik detayın ve kızlarda işeme disfonksiyonu bulgusu olan ‘spinning top’ belirtisinin tanımlanmasına olanak sağlar. Sonuç olarak VCUG, VUR’un ilk değerlendirmesinde daha çok kullanılırken RNC ise takipte tercih edilir [42, 52].

2.1.5.1.4. Doğal seyir

VUR zaman içinde spontan düzelebilir [43, 47]. Kendiliğinden düzelme oranları tanı konulan yaşa, cinsiyete, klinik prezentasyona, anatomiye, reflünün derecesine ve reflünün tek veya çift taraflı olmasına göre değişir [53]. Bir yaş altında tanı alan vakalarda, düşük dereceli reflülerde (Evre I-III), prenatal hidronefrozu olup asemptomatik kalan vakalarda veya kardeşinde reflü olması nedeniyle tarama ile tanı alan reflü vakalarında kendiliğinden düzelme daha hızlıdır [54]. Dört-5 yıllık izlemde evre I-II reflü %80, evre III-V reflü %30-50 oranında kendiliğinden düzelir. Çift taraflı reflü tek taraflı reflüye göre daha yavaş düzelir [55]. Cinsiyetin düzelme hızına etkisi tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada erkeklerde kendiliğinden düzelme daha sık görülürken başka bir çalışmada ise kendiliğinden düzelme kızlarda daha sık bulunmuştur [54]. Sekonder reflülerde esas neden uygun tedavi edilmediğinde kendiliğinden düzelme oranları daha düşüktür [43].

2.1.5.1.5. Tedavi

Tedavide amaç; piyelonefrit gelişimini, reflü ile ilişkili hasarı ve reflünün diğer komplikasyonlarını önlemektir [46]. Hastaya öncelikle konservatif izleme profilaktik antibiyotikle idrarı steril tutularak reflüsünün kendiliğinden düzelme imkanı verilir. Antibiyotik profilaksisine rağmen tekrarlayan ÜSE'de reflünün cerrahi olarak tedavi endikasyonu vardır. Diğer rölatif endikasyonlar ise; yüksek dereceli zamanla iyileşmesi beklenmeyen reflü, paraüreteral divertikül veya üreteral duplikasyon gibi reflüye eşlik eden anatomik problem varlığı ve reflü ile ilişkili renal büyüme veya fonksiyonda bozulmanın eşlik ettiği durumlardır [42, 56, 57]. Reflüsü olan hastalarda ek olarak sık işemeleri ve konstipasyondan kaçınmaları önerilir [44].

Reflü; alt abdominal ve inguinal insizyonla, laparoskopik olarak ve sistoskopi yöntemi ile düzeltilebilir.

Açık cerrahi ile anormal olan üreterovezikal bağlanma intramural üreterin üreter çapına oranı 4:1 – 5:1 olacak şekilde değiştirilir. Üreter dilatasyonu varsa üreter çapı normal hale gelecek şekilde daraltılır. Mesane köşesi psoas kasına asılır. Reflü olan böbrek fonksiyon görmüyorsa nefrektomi yapılır. Cerrahi uygulanan hastalarda ortalama hastanede kalış süresi 1-2 gündür [42].

Evre I-IV primer reflüde cerrahi tedavi ile başarı oranı %95-98'in üzerindedir. Hastaların %2'sinde persistan reflü ve %1'inde de düzeltme gereken üreteral obstrüksiyon görülür [47, 57]. Piyelonefrit kliniği gelişmediği sürece çoğu pediatrik ürolog başarı oranlarının yüksek olması nedeniyle VUCG ile görüntülemeyi önermez. Evre V reflüde cerrahi başarı oranı ise yaklaşık %80'dir. [42].

Sekonder reflüde cerrahi tedavi ile başarı oranı primer reflüye oranla biraz daha düşüktür.

Cerrahi olarak düzeltme var olan skarda gerileme veya renal fonksiyonlarda iyileşme sağlamaz [47].

Laparoskopik olarak reflü düzeltme ameliyatı ya mesane içinden (vezikoskopik) ya da ekstravezikal yaklaşımla uygulanır [57].

Endoskopik düzeltmede ise sistoskop yardımı ile üreteral orifisin hemen altından submukozal alana deflux® (dekstranomer/hiyalüronik asit kopolimer) enjekte edilerek üreterik mukozanın kapanması sağlanır. Başarı oranı %70-80'dir ve bu oran düşük dereceli reflülerde en yüksektir [58]. İlk enjeksiyon başarılı olmazsa tekrarlayan enjeksiyonlar yapılabilir ancak başarı oranı giderek düşer [42, 57]. Deflux® enjeksiyonu VUR'u düzeltmenin yanısıra ÜSE insidansı ve antibiyotik kullanımını da azaltır [58].

2.1.5.1.6. Prognoz

VUR, bakterinin mesaneden üst üriner sisteme geçişini kolaylaştırarak piyelonefrite zemin hazırlar. Piyelonefrit sonucu böbreklerde gelişen inflamatuvar reaksiyon renal hasar veya skar ile sonuçlanır. VUR'u olan hastalarda geçirilen ateşli ÜSE sonrası renal hasar gelişme riski reflüsü olmayan hastalara göre 2.6 kat daha fazladır [48]. Yaygın renal skar, renal fonksiyonları bozarak renin aracılı hipertansiyon, renal yetmezlik veya son dönem böbrek yetmezliğine neden olur [42].

Reflü ile ilişkili böbrek hasarı reflü nefropatisi olarak adlandırılır ve çocukluk çağı ile ergenlik dönemi son dönem böbrek yetmezliğinin %15-20'sinden sorumludur [42, 44]. Renal skar veya reflü nefropatisi insidansı reflü derecesiyle doğru orantılıdır [42]. Reflü derecesi ne kadar yüksekse renal fonksiyon kaybı ve renal hasar o kadar yüksektir. Tek taraflı reflüde prognoz diğer taraf böbreğin hipertrofi ile kompanse edilmesi nedeniyle bilateral reflüye göre daha iyidir [44].

Reflü olan böbrekte skarlaşmaya yol açan en önemli faktör enfekte idrardır [44]. Bakterinin virülansı ve konak duyarlılığı böbrek hasarının şiddetini etkiler. İdrarın steril olduğu durumlarda reflü böbrekte önemli bir zedelenmeye yol açmamaktadır. Renal zedelenmeyi belirleyen diğer faktörler ise hastanın yaşı ve reflü basıncıdır. Küçük yaşlarda reflü böbrek gelişimini olumsuz etkilediği için oluşan nefropati daha ciddidir [43].

Reflünün böbrek parankimine zarar vermesi için intrarenal alana ulaşması gerekir. İntrarenal reflü, idrar steril olsa bile hastada posterior üretral valv, nörojenik mesane gibi basıncın 45 mm Hg'nın üzerinde olduğu ve uzun sürdüğü durumlarda skar gelişimine neden olur [42-44, 47, 57].

2.1.5.1.7. Profilaksi

VUR, tekrarlayan piyelonefrit riskini arttırdığı için kendiliğinden düzelme sürecinde antibiyotik profilaksisi başlanır [59]. Ateşli ÜSE geçiren küçük çocukta en erken zamanda görüntüleme yöntemleri (VCUG, RNC) ile VUR olup olmadığı gösterilmeli ve VUR saptanan vakalara profilaksi başlanmalıdır [59].

Profilaktik antibiyotik uygulaması daha çok renal skar gelişme riski yüksek olan küçük çocuklarda önerilir ve hangi yaşta kesilebileceği bilinmemekle birlikte 5-9 yaş civarında kesilebileceği kabul edilir. Ancak yüksek dereceli VUR'u veya mesane/bağırsak disfonksiyonu olan çocuklarda renal skar riski bulunduğu için profilaksiye devam edilmelidir [57].

Öte yandan 2011 yılında yapılan bir metaanalizde düşük doz uzun süreli antibiyotik profilaksisinin plaseboya oranla ateşli ÜSE riskini belirgin azaltmadığı gösterilmiştir. Ancak bu metaanaliz kapsamındaki çalışmaların çoğu düşük dereceli reflü tanısı almış ve mesane/bağırsak disfonksiyonu, tekrarlayan ÜSE, renal skar gibi renal hasar riski olmayan vakaların kısa süre takip edildiği çalışmalardır [60].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise bir yaşından büyük kızlarda ve mesane/bağırsak disfonksiyonu olan evre III-V reflüde antibiyotik profilaksisinin renal skar ve ateşli ÜSE riskini azalttığı gösterilmiştir [61].

Sonuç olarak reflünün derecesi veya skar varlığına bakılmaksızın bir yaş altında tanı alan tüm hastalara ilk olarak antibiyotik profilaksisi başlanması önerilmektedir. Bir-5 yaş arasında tanı alan hastalarda ise antibiyotik profilaksisine hastanın klinik özelliklerine göre karar verilir [16].

2.1.5.2. İşeme disfonksiyonu

Çocuklarda işeme disfonksiyonu anatomik ve nörolojik olarak tamamen sağlıklı çocuklarda tuvalet eğitimi sırasında yanlış edinilmiş işeme alışkanlıklarıyla giden işeme bozukluklarını ifade eder [62]. Çocukluk çağında sık karşılaşılan bir problemdir. Klinikte genellikle gece ve gündüz idrar kaçırma, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve VUR ile karşımıza çıkar.

Normal işeme fonksiyonu; normal dolup boşalan mesane, spinal kord, beyin sapı, orta beyin ve daha üst kortikal yapılar arasındaki kompleks etkileşim tarafından kontrol edilir. Mesane primer hedef organdır [63, 64].

2.1.5.2.1. Çocuklarda idrar kontrolü

Fetüs ve yenidoğan, mesanedeki idrarı mesane düz kasının refleks kontraksiyonları ile sık aralıklarla (günde ortalama 20 kez) kontrolsüz olarak boşaltır [65]. Altıncı aydan itibaren işenen miktarlar artmaya, işeme sıklığı (günde 10-15 kez) azalmaya başlar. Bu dönemde bilinçsiz olarak işeme refleksi inhibe edilmeye başlanır. Bir-2 yaş arasında bilinçli olarak mesane dolumunun hissedilmesi gelişir. Mesanenin dolu olup olmamasına bağlı olmaksızın istemli olarak işeme ya da işlemeyi durdurma yeteneği genellikle 2-3 yaşında kazanılır. Dördüncü yaşla birlikte çocukların büyük çoğunluğu erişkin tipte işeme paterni geliştirmişlerdir. Çocuklarda tuvalet eğitimi davranışsal öğrenme ve tuvalet eğitiminden etkilenmekle birlikte genellikle önce gece, sonra gündüz gaita kontinansı, daha sonra gündüz idrar ve son olarak da gece idrar kontinansı sırasıyla sağlanır [62].

Kız çocukları, erkeklere göre daha önce mesane kontrolünü öğrenirler [66]. Çocuklarda tuvalet eğitimlerini tamamlama oranları 2 yaşında %25, 2.5 yaşında %85 ve 3 yaş civarında %98 olarak bildirilmektedir [67].

2.1.5.2.2. Mesane fizyolojisi

Mesanenin pasif depolama ve aktif işeme olmak üzere 2 ayrı fonksiyonu vardır. İnkontinans bu iki fonksiyondan birinin bozulmasıyla ortaya çıkar. Depolama fazı T10-L2 arasındaki torakolomber sempatik sinirler, işeme fazı ise S2-4 arasındaki parasempatik sinirler tarafından koordine edilmektedir (şekil 2.3-2.4) [68].

2.1.5.2.3. Depolama fazı

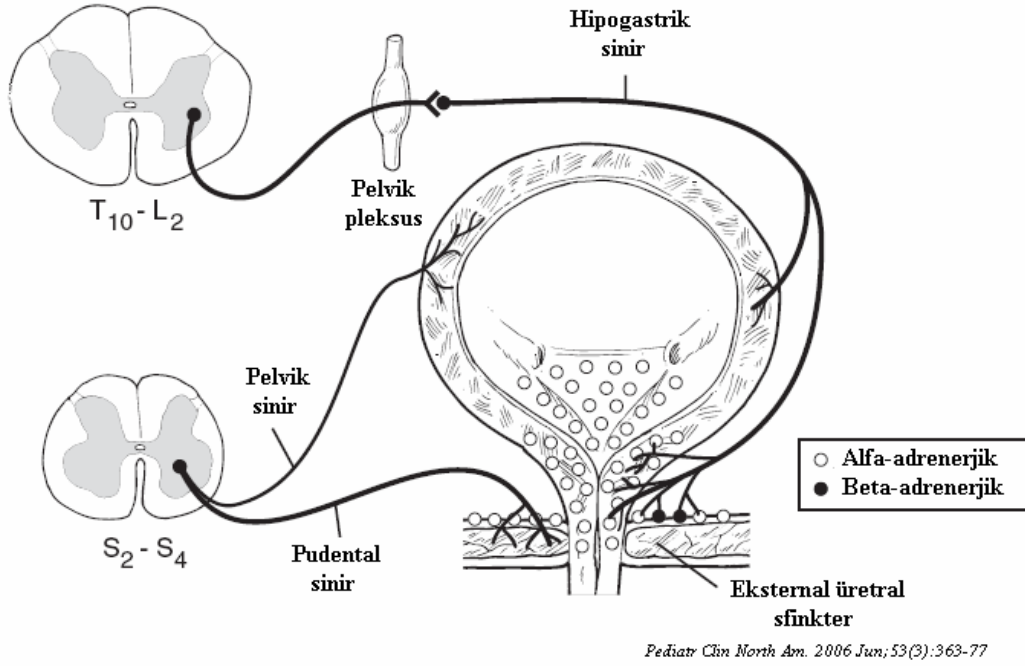
Pasif depolama fazında mesane, basit bir rezervuar konumundadır. Bu fazda idrar kaçak olmadan depolanır ve düşük basınç sayesinde böbrekler korunur. Eğer bu fazda inkontinans oluşursa ektopik ureter, mesane boynu yetersizliği, aşırı aktif mesane gibi anomaliler düşünülmelidir [68].

Mesanenin yaşa göre uygun volümde idrar depolaması gerekmektedir.

Yaşa göre mesane kapasitesi kabaca şu formülle hesaplanabilir [69].

$$\text{Volüm (ml)} = 30 \times (\text{yaş[yıl]} + 2)$$

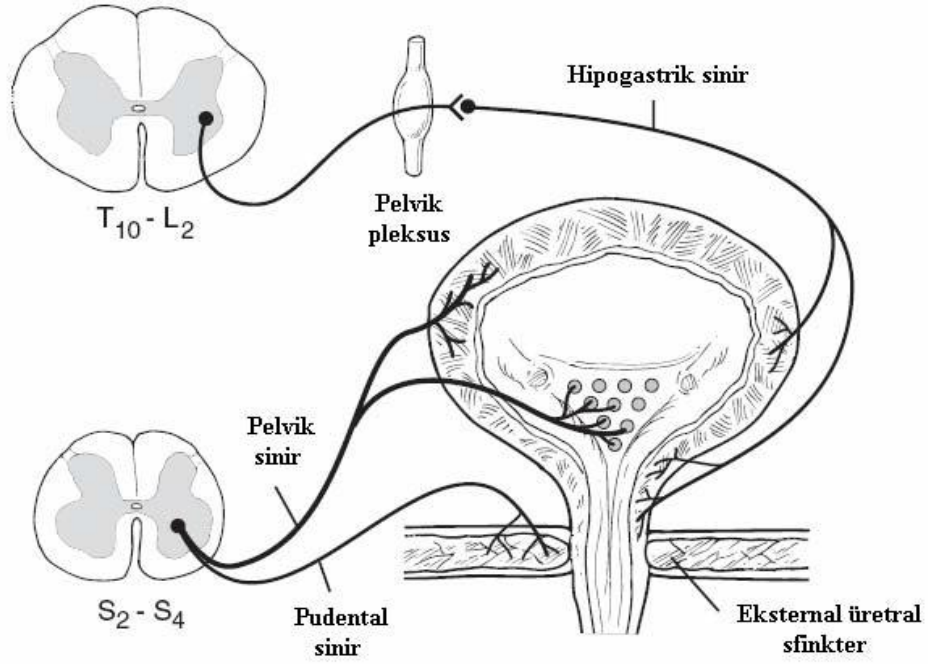
Depolama fazında normal bir mesane artan idrar volümüne karşı basıncın yükselmediği yüksek kompliyans ve akomodasyon özelliğine sahip olmalıdır. Tekrarlayan ÜSE, işeme disfonksiyonu, anatomik obstrüksiyon ve nörolojik bozukluklar gibi faktörler mesane duvarında kalınlaşma, fibrozis ve kollajen depolanmasına neden olarak mesane hacmini ve elastikiyetini olumsuz yönde etkiler [70].



Şekil 2.3 Mesanenin idrar depolamasından sorumlu sempatik yol

2.1.5.2.4. İşeme fazı

Aktif işeme fazı, normal şartlar altında mesane kontraksiyonuyla sonuçlanan refleks bir mekanizmayla oluşur. Mesane kontraksiyonu pelvik taban kaslarının istemli olarak gevşemesiyle başlar. Mesane boynu derin pelvise doğru inerek refleks olarak açılır ve eksternal sfinkter gevşer. Ardından mesanenin kasılmasıyla idrar düşük basınçta dirençle karşılaşmadan dışarı atılır [68]. Bu senkronize ve sinerjistik işeme paterni mesanenin tamamen boşalmasını sağlar. ÜSE, obstrüksiyon ve nörojenik bozukluklar uyum içinde çalışan mesane, mesane boynu ve eksternal sfinkterde değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler sonucu senkronize olmayan bir işeme paterni ortaya çıkar. Sonuçta yüksek basınçlı ve belirgin rezidü idrarlı bir mesane ortaya çıkar. Bu durum detrusor-sfinkter dissinerjisi olarak adlandırılır [68, 71, 72].



Pediatr Clin North Am. 2006 Jun; 53(3): 363-77

Şekil 2.4 Mesanenin boşalmasından sorumlu parasempatik yol

2.1.5.2.5. Çocuklarda inkontinans

İnkontinans, kontrol edilemeyen idrar kaçırmalarıdır. İdrar kaçırmaya sürekli veya aralıklı olabilir. Sürekli inkontinans (total inkontinans) gün içinde sürekli idrar sızıntısıdır. Ektopik üreter gibi konjenital malformasyonlar veya eksternal üretral sfinkterin iyatrojenik hasarı ile ilişkilidir. Bu terim tüm yaştaki çocuklar için geçerlidir. Aralıklı inkontinans ise ayrı ayrı zamanlarda büyük veya küçük miktarlarda idrar sızıntısıdır. Gece ve/veya gündüz oluşabilir. Enürezis, uykuda olan aralıklı inkontinanstır. Tanım için hasta en az 5 yaşında olmalıdır [73]. Tablo 2.4.'de çocukluk çağı inkontinans nedenleri görülmektedir [66, 67].

Tablo 2.4. Çocukluk çağında üriner inkontinans nedenleri

| | |
|----------------------------------|--------------------------|
| Aşırı aktif mesane | Ektopik üreter ve fistül |
| İdrar tutma | Sfinkter anomalileri |
| Detrusor-sfinkter dissinerjisi | Taşma inkontinansı |
| Hinman sendromu | Nöropatik |
| Vajinal işeme | Travmatik |
| Gülme inkontinansı | İatrojenik |
| Sistit | Davranışsal |
| Mesane çıkış obstrüksiyonu (PUV) | Kombine |

2.1.5.2.6. Diürnal inkontinans

En sık nedeni aşırı aktif mesanedir. Çocukların %95'i 5 yaşında, %97'si 7 yaşında, %99'u ise 12 yaşında gündüz kuru kalabilmektedir [66].

Çocuklarda diürnal inkontinans nedenleri nörojenik ve nörojenik olmayan nedenler olarak ikiye ayrılır [68].

Nörojenik nedenler:

Nöral tüp defekti veya spinal kordun travmatik hasarından kaynaklanır. Nöral tüp gebeliğin 3. haftasında oluşmaya başlar. Bu dönemde oluşan nöronal gelişim anomalileri disrafik defektler olarak adlandırılır. Spinal disrafizm, mesane bağırsak kontrolü yeteneğinin sağlanmasını, indirekt olarak da böbreğin uzun dönem gelişimini olumsuz etkiler.

Spina bifida, en sık görülen disrafik defektir. Yaklaşık 1000 doğumda 1 görülür. Klinikte meningoşel, myelomeningoşel veya gizli defektler (lipomeningoşel, gergin omurilik, diastometamyeli) olarak karşımıza çıkar.

Spinal defekti olan hastada idrar çıkışı olması, hastanın normal mesane-sfinkter sinerjisi ile işediğini göstermez. Bu hastalarda idrar akışı yetersiz eksternal sfinkter nedeniyle pasif olarak veya zamanla kompliyansı azalmış nörojenik mesanenin kalın-fibrotik eksternal sfinkterinden taşma şeklinde oluşabilir.

Tüm spinal defekti olan hastalar potansiyel üriner inkontinans ve renal yetmezlik açısından yakın takip edilmelidir [68].

Nörojenik olmayan nedenler:

Nörojenik nedenlerden daha sık görülür.

Aşırı aktif mesane; normalden küçük ve inhibe edilemeyen güçlü kontraksiyonları olan mesanedir. Çocuklarda tipik olarak sık idrara çıkma (frequency), acil idrara çıkma isteği (urgency) ve bu sırada idrar kaçırma (urge inkontinans) görülür, genellikle kızlarda inkontinansı önlemek için yere dizleri üzerinde çömelme (squat down/vincent cursty) davranışı ortaya çıkar. Yaklaşık %25'inde enürezis eşlik eder. Kızlarda tekrarlayan ÜSE siktir. Ancak işeme disfonksiyonunun ÜSE'nin bir sekeli mi olduğu yoksa işeme disfonksiyonunun mu ÜSE'ye zemin hazırladığı net değildir. VCUG'da sıklıkla dilate üretra (spinning top belirtisi), mesane hipertrofisi, mesane boynunda darlık görülür. Aşırı aktif mesanesi olan vakalarda konstipasyon daha sık görülür. Özellikle Bristol Gaita Skalası (Bristol Stool Scale) 1-2 arasında olan vakalar mutlaka tedavi edilmelidir [66].

İdrar tutma; genellikle kızlarda görülür. Normalde 4-7 kez olan idrar sıklığı ikiye kadar düşmüştür. Mesane distansiyonu, uzamış idrar retansiyonu sonucu gelişen bakterilerin aşırı çoğalması tekrarlayan ÜSE'ye yol açar. İdrar tutmaya konstipasyon eşlik edebilir. İdrar tutma davranışsal bir bozukluktur [66].

Non-nörojenik nörojenik mesane (Hinman sendromu); işeme bozukluğunun en ağır formudur. Nörolojik problemi olmayan çocukta işeme sırasında eksternal sfinkterde yetersiz gevşeme ile karakterizedir. Detrusor-sfinkter dissinerjisi olarak da adlandırılır. Patogenezinde tuvalet eğitimi sürecinde kazanılmış anormal işeme alışkanlığının olduğu düşünülmektedir. Hastalarda tipik olarak damla damla idrar yapma, gece-gündüz idrar kaçırma, tekrarlayan ÜSE, konstipasyon ve enkomprezis görülür. Ciddi vakalar, hidronefroz, renal yetmezlik hatta son dönem böbrek yetmezliği ile karşımıza çıkabilir. Nörojenik kökenli mesane disfonksiyonları mutlaka dışlanmalıdır [66, 74].

Vajinal işeme; tipik olarak işeme sonrası ayağa kalkınca oluşur. İdrar volümü genellikle 5-10 ml'dir. En sık nedenlerinden biri labial adezyondur. Ayrıca obez, tuvalet eğitimi yetersiz (işeme sırasında bacaklarını açmayan) kızlarda da görülür [66].

Gülme inkontinansı; tipik olarak 7-15 yaş arası kızlarda gülme sırasında üriner sfinkterin ani gevşemesine bağlı gelişir. Tedavide en etkili ajan düşük doz metilfenidattır [66].

Ektopik üreter; üreter mesane dışında bir yere genellikle vajen veya distal üretraya açılır. Genellikle kızlarda çift toplayıcı sistemle ilişkilidir. Gün boyunca sürekli damlama şeklinde idrar inkontinansı mevcuttur. İşeme fonksiyonu normaldir. Üriner staz nedeniyle ÜSE sık görülür [66]. Erkeklerde üreterin terminal kısmı anormal olarak mesane boynu veya posterior üretraya açılabilir, kesinlikle eksternal sfinkter distaline açılmaz. Bu nedenle ektopik üreter kaynaklı inkontinans erkeklerde görülmez [68].

Değerlendirme:

Üriner inkontinansa değerlendirme ayrıntılı bir öykü alınması ile başlar. Öyküde inkontinansın paterni, devamlı mı aralıklı mı olduğu, acil idrar çıkma isteği veya gülmenin eşlik edip etmediği, kullandığı ilaçlar, geçirilmiş cerrahi, geçirilmiş ÜSE hikayesi, VUR, nörolojik problemler, ailede duplikasyon anomalisi hikayesi, bağırsak alışkanlığı (konstipasyon, enkoprezis), günlük aldığı sıvı miktarı ve içeriği, tuvalet eğitimi yaşı mutlaka değerlendirilmelidir [66, 68].

İşeme günlüğü hastanın işeme sıklığı/volumü, inkontinans epizodu, defekasyon sıklığı ve/veya çamaşıra bulaşın yanısıra aldığı sıvı miktarı hakkında net fikir verir [66].

Konstipasyon işeme disfonksiyonu semptomlarının devam etmesinde major rol oynar. Bu nedenle diyet lif içeriği gözden geçirilmelidir. Bağırsak alışkanlığını değerlendirmede Bristol Gaita Skalası kolay kullanılan bir yöntemdir [66, 75-77].

Konstipasyonun agresif bir şekilde tedavi edilmesinin diüurnal inkontinans ve enürezisde düzelme ile sonuçlanabileceği çalışmalarla gösterilmiştir [78].

İşeme bozukluğu semptom ve skorum sisteminin hastaların tanı, tedavi ve izleminde objektif veriler sağladığı gösterilmiştir [79, 80].

Fizik muayenede genital bölge (özellikle üretral meatus) ve perine labial adezyon, meatal stenoz ve cinsel istismar bulguları açısından mutlaka değerlendirilmelidir [76]. Lumbosakral alanda gizli nörospinal disrafizm bulguları (subkutan lipom, ciltte renk değişikliği, tüylenme/kıllanma), perineal refleks (S1-4) ve anal sfinkter tonusu, kalça, bacak veya ayakta asimetri olup olmadığı gözden geçirilmelidir.

Laboratuvar testleri (tam idrar tetkiki ve mikroskopisi, serum elektrolit ve böbrek fonksiyon testleri) ÜSE, diabetes mellitus, diabetes insipidus, hiperkalsiüri, kronik böbrek yetersizliği ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir.

Görüntüleme yöntemlerine pozitif muayene bulguları, ailede üriner sistem anomalisi hikayesinin varlığı, ÜSE veya tedaviye yanıt alınamaması durumlarında başvurulur [66].

Konstipasyon veya vertebral anomalilerin değerlendirilmesi için direkt grafi tercih edilir.

Üriner sistem anomalisi, mesane duvar kalınlığı, işeme sonrası rezidü idrar değerlendirilmesi için USG'ye başvurulur.

Üretra, mesane ve ureterleri ayrıntılı değerlendirmek, VUR'u göstermek için VCUG yapılır.

Nöropati varlığında lumbosakral spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), gergin omurilik, lipom veya diğer nadir durumların tanısında ayrıntılı bilgi sağlar. İlk 6 ayda nörolojik problem şüphesinde tarama amaçlı yapılan spinal USG alternatif bir yöntemdir.

Ürodinamik testler, mesane fonksiyonu ile ilgili ayrıntılı bilgi sağlar ancak invaziv bir yöntemdir ve çok dikkatle değerlendirmek gerekir. Bu nedenle ürodinamik testlerin nörojenik bir defekt şüphesinde yapılması uygundur [68].

İşeme disfonksiyonu ve VUR ilişkisi

İşeme disfonksiyonunun neden olduğu reflülerde öncelikle düzeltilmesi gereken mesanenin artmış basınçları ve boşaltma bozukluğudur. Bu çocuklarda sık ve düzenli işeme gibi davranışsal tedaviler, antikolinergik ajanlarla detrusor aktivitesinin azaltılması gibi yöntemler öncelikle kullanılmalıdır. İşeme disfonksiyonu tanındığında ve uygun şekilde tedavi edildiğinde reflünün düzelmeye şansı çok yüksektir, aksi takdirde yol açacağı renal parankim hasarı klasik reflüden daha şiddetli olabilir [43].

İşeme disfonksiyonu ve ÜSE ilişkisi

İşeme disfonksiyonu ve ÜSE ilişkisi iki mekanizma ile açıklanmaktadır. İlki inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları ve eksternal sfinkterde eş zamanlı kasılma nedeniyle ortaya çıkan detrusor-sfinkter dissinerjisi nedeniyle işeme sonrası rezidü idrar miktarının artması, ikinci önemli mekanizma ise inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları nedeniyle artan mesane içi basıncın mesane epitel bütünlüğünü bozarak mikroorganizma kolonizasyonunu kolaylaştırmasıdır [81].

Üriner İnkontinansta Tedavi

Tedavi planı hastanın yaşı ve işeme bozukluğunun tipiyle yakından ilişkilidir.

Hastada fizik muayene bulguları ve idrar tetkiki normalse öncelikle konservatif yaklaşım uygulanır. Bu program diyet modifikasyonunu, konstipasyonun tedavisini, hijyenin sağlanmasını ve işeme önerilerini içerir [68].

Diyet modifikasyonunda; kafein içeren ürünler ve içecekler diüretik ve stimülan etkileri nedeniyle diyetten çıkartılmalıdır. Ailelere portakal suyunun, domatesin ve baharatlı yiyeceklerin mesane aktivitesini arttırabileceği yönünde bilgi verilmelidir. Kızılçık suyu ve probiyotik etkiye sahip aktif yoğurt kültürleri

bakterilerin üriner sistemde kolonizasyon riskini ve irritatif etkilerini azaltırlar [82]. Hastanın günlük sıvı ve lif tüketimi de gözden geçirilmelidir [76].

Konstipasyonun tedavisi; konstipasyonun mesane disfonksiyonu üzerindeki etkisi iki patofizyolojik mekanizma ile açıklanabilir. İlki mesane ve rektum aynı sinir sistemi üzerinden fonksiyon görürler. Sakral 2-4 parasempatik sistem hem eksternal anal sfinkterin hem de üriner sfinkterin motor kontrolünden sorumludur. Bu nedenle ortak otonom sinir nedeniyle rektum ve mesane yakın ilişkilidir. İkinci mekanizmaya göre ise mesane rektum ve sigmoid kolona yakın olup, rektumdaki geniş ve sert gaita, mesaneye direkt baskı nedeniyle mesane boşalmasını güçleştirir. Sonuç olarak kronik konstipasyon pelvik taban kasları ve eksternal anal sfinkterde istemsiz kasılmalara yol açarak etkin mesane boşalmasını engeller [83-85]. Bu nedenlerden dolayı konstipasyonun tedavisi ÜSE ve işeme disfonksiyonu riskini azaltmada oldukça etkilidir [68].

Kötü hijyen, perineal ve genital irritasyonu arttırdığından hastanın hijyen kurallarına uyması önerilmelidir [68].

İşeme eğitimi, hastanın bozuk olan işeme paterninin düzeltilmesi ve daha da önemlisi mesanenin düşük basınçla depolaması ve boşaltmasına yönelik olmalıdır. Aileleler ve çocuklara idrarını yaparken ıkınmaması, eksternal sfinkterini gevşetmesi ve düşük intravezikal basınçlarla işemelerini nasıl sağlayacakları öğretilir [62]. İşeme ve defekasyon günlüğü tutulması hasta ve ailenin tedaviye katılımını sağlar. Ayrıca çocuğun tuvalette uzun süre kalmasını özendirmek, işeme sırasında uygun pozisyon, saatli işeme (mesanenin kısa aralıklarla boşalması hem inhibe edilemeyen kontraksiyonları önler hem de ÜSE riskini azaltır) veya çift işeme (çocuk idrarını yaptıktan 5 dakika sonra tekrar tuvalete gönderilir) mesanenin tam boşalmasını sağlamak açısından çok önemlidir [62, 76].

Konservatif yaklaşımla başarı sağlanamayan durumlarda hasta ve özellikleri gözönünde bulundurularak farmakoterapiye başvurulur. Farmakolojik tedavide kullanılan ajanlar tablo 2.5’de gösterilmiştir. Bu ajanlardan antikolinergik olanlar, mesanenin dolma fazında kontraksiyonlarını azaltıp işeme fazında artırmaları

nedeniyle aşırı aktif mesanede kullanılır. Alfa blokürler ise eksternal sfinkteri gevşetmeleri nedeniyle işeme sonrası rezidü idrarı olanlarda tercih edilir [68].

Davranışsal terapiler (pelvik taban kas aktivitesini arttıran) konservatif ve farmakolojik tedaviye yanıt alınamayan vakalarda işeme fonksiyonunu iyileştirebilir. Ancak bu terapiler çok yoğun zaman ve kooperasyon gerektirmektedir. Hinman sendromu gibi vakalarda kombine farmakoterapi, davranışsal terapiler ve temiz aralıklı kateterizasyon gerekir [66, 68, 86].

Tablo 2.5. İşeme disfonksiyonunda kullanılan ilaçlar

| İlaç | Doz | Maksimum doz |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Antikolinerjikler (preparat adı) | | |
| Oksibutinin klorid (ditropan) | 0.2 mg/kg/doz | 0.6 mg/kg/gün |
| Oksibutinin klorid (ditropan XL) | 5 mg/gün | 15 mg/gün |
| Hiyosiyamin sülfat (levsin) | 0.03 mg/kg/gün 2 kez | 0.1mg/kg/gün,2 dozda |
| Metantelin bromid (pro-bantin) | 0.5 mg/kg/gün 2 kez | 0.5 mg/kg/gün,4 dozda |
| Tolterodin tartarat (detrol) | 0.02 mg/kg/gün 2 kez | 2 mg,2 kez |
| Tolterodin tartarat (detrol XL) | 2 mg/gün | 4 mg/gün |
| Alfa-adrenerjik blokürler | | |
| Tamsulosin | 0.4 mg her gece yatarken | 0.4 mg her saat |
| Alfuzosin | 10 mg/gün,gece yatarken | 10 mg her saat |
| Doksazosin | 0.5 mg her gece yatarken | 1-2 mg her gece yatarken |
| Terazosin | 1 mg her gece yatarken | 2-4 mg her gece yatarken |

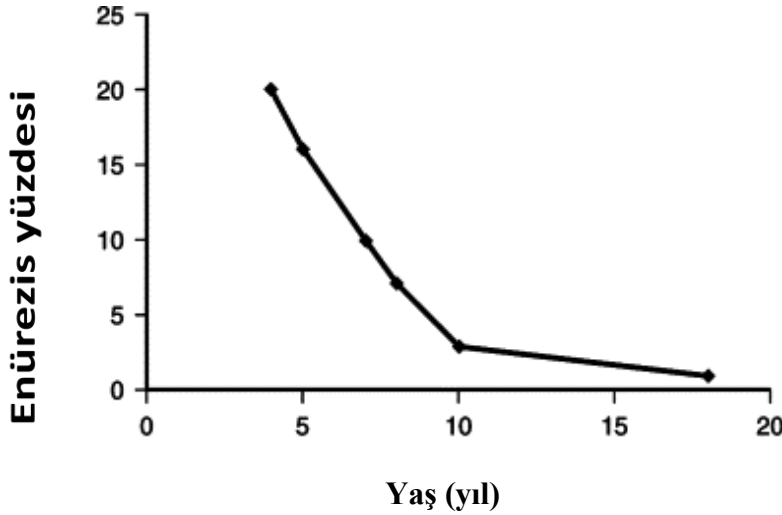
Enürezis Nokturna

Konjenital veya kazanılmış nörolojik sorunu olmayan bir kişide, istemli işeme kontrolünün kazanıldığı yaş olarak kabul edilen 5 yaşından sonra uykuda (gece veya gündüz) idrar kaçıрма enürezis nokturna (EN) olarak tanımlanır [66]. Bu durum herhangi bir maddenin (örneğin diüretikler) direkt fizyolojik etkisine bağlı veya altta yatan hastalığa (diabet, spina bifida, epilepsi) sekonder olmamalıdır [66]. Bir çocuğun en az 6 ay kuru kaldığı bir dönemi olmuşsa sekonder EN, hiç kuru kalamamışsa primer EN olarak tanımlanır [66, 73]. EN'nin %75-90'ı primer, %10-

25'i sekonderdir. Gündüz semptomları (acil idrara çıkma isteği, sık idrara çıkma, gündüz idrar kaçırma) yoksa monosemptomatik enürezis olarak adlandırılır [66].

Tanımlama ve sosyal standartlardaki değişiklikler nedeniyle EN'nin prevalansını tahmin etmek zordur [87]. Prevalans yaş arttıkça azalır (Şekil 2.5) [74]. Erkeklerde kızların 2-3 katı sıklıkta görülmektedir. Beş yaşında erkeklerde %7, kızlarda %3 oranında görülürken 10 yaşında bu oran sırasıyla %3 ve %2'dir. Onsekiz yaşına gelindiğinde oranlar sırasıyla %1 ve %1'in altıdır [66].

EN'de yıllık spontan düzelme oranı %14-16 olarak tahmin edilmektedir [66, 73].

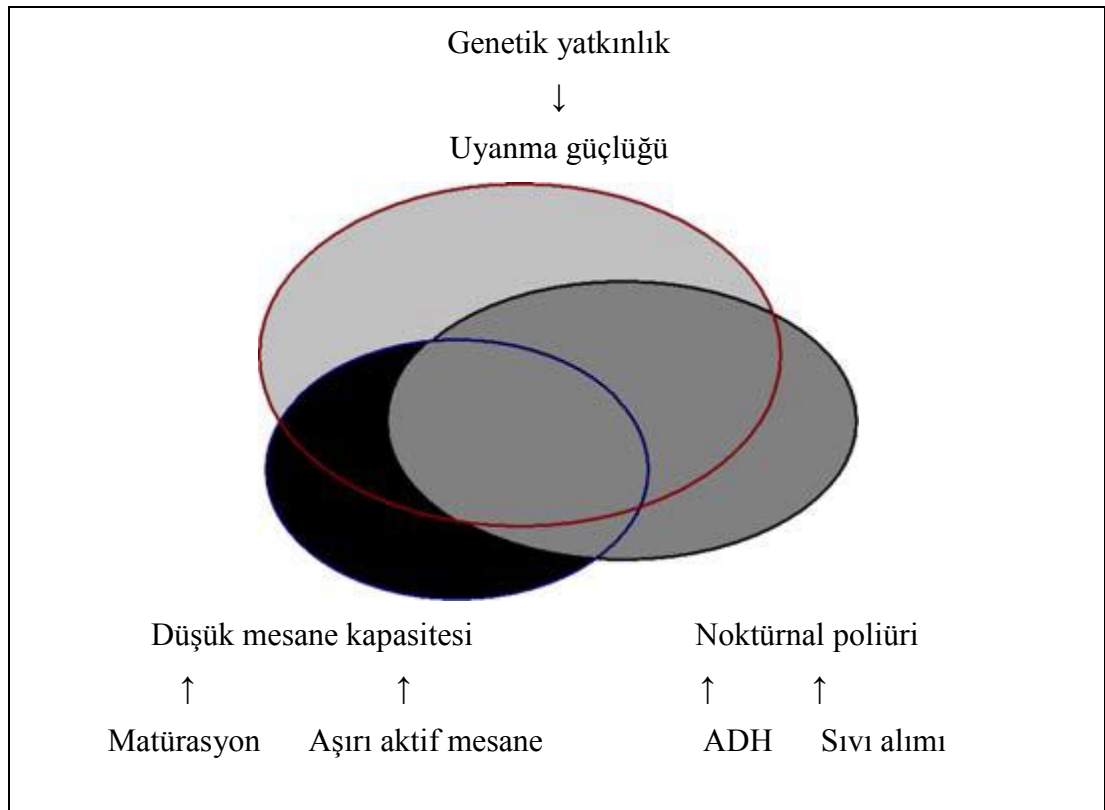


Şekil 2.5. Yaşlara göre EN prevalansı

Enürezis, başta genetik faktörler ve stres olmak üzere farklı nedenlerin oluşturduğu kompleks ve heterojen bir bozukluktur [87]. Genetik çalışmalara göre 10'un üzerinde kromozom EN ile ilgilidir. Sekizinci, 12. (ENUR2), 13. (13q ENUR1) ve 22. kromozom üzerinde sorumlu genler tanımlanmıştır [88]. Vakaların %50'sinde aile hikayesi pozitifdir. Enürezis görülme oranları; anne ve babada enürezis hikayesi varsa çocuklarda %77, birinde enürezis varsa çocuklarda %44, ikisinde de yoksa çocuklarda %15, monozigotik ikiz kardeş enüretikse kardeşte %65-70, dizigotik kardeş enüretikse kardeşinde %31-44'dür [66].

Genetik faktörler etiolojide çok önemlidir ancak somatik, psikososyal ve çevresel faktörlerin de önemli düzenleyici etkileri vardır.

Patogenezde dolu mesaneye rağmen uyanma güçlüğü, nokturnal poliüri [Antidiüretik hormon (ADH) artışı olmamasına bağlı gece idrar üretiminin azalmaması] ve azalmış nokturnal mesane kapasitesi rol oynar (Şekil 2.6), [74, 89, 90]. Enüreziste, mesane doluluk ve kontraksiyonlarının algılanması ve inhibisyonunda gelişimsel bir gecikme söz konusudur. Enürezis uykunun herhangi bir evresinde görülebilir. Çocuklarda yaşla birlikte uykudan uyanma eşiği düşerken enüretiklerde ise yine gelişimsel bir gecikme mevcuttur [91].



Şekil 2.6. Monosemptomatik EN etiopatogenezi [91]

Duygusal sorunlar, dikkat eksikliği, iletişim bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklar daha çok sekonder enüreziste görülmektedir. Enürezisi olan çocuklarda olmayanlara göre psikiyatrik bozukluk insidansı daha yüksektir [66, 87].

Hastayı değerlendirirken öncelikle detaylı bir öykü ve fizik muayene ile bir çok bilgi elde edilebilir. Ailede enürezis olması genetik geçişli enürezis tanısı için yol gösterici olacaktır. Öyküde asıl amaç sekonder enürezisin organik nedenlerini dışlamak ve gerçek nedeni ortaya koymaktır. Bu nedenle enürezis paterni, bağırsak alışkanlıkları, konstipasyon, enkoprezis, horlama, sık ÜSE, uyku apnesi, sıvı alımı sorgulanmalıdır. Diabet ve böbrek yetmezliği ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır [66].

Fizik muayene EN'ye neden olabilecek yapısal bir problemi ortaya çıkartabilir. Monosemptomatik EN'de fizik muayene tamamen normaldir. Muayene sırasında hasta davranışsal problemler, dikkat eksikliği ve mental retardasyon açısından gözlenmelidir [66, 92]. Abdominal ve genital bölge dikkatle değerlendirilmeli, lumbosakral bölgede gizli spinal disrafizm bulguları gözden kaçırılmamalıdır. Alt ekstremitte nörolojik muayenesi dikkatli yapılmalıdır [93].

EN tanısı bazı laboratuvar testleri ile doğrulanır. Tam idrar tetkiki en önemli tarama testidir. Glukozüri varlığı diabete, lökositüri, hematüri veya bakteriüri varlığı ÜSE'ye, hematüri ve proteinüri olası böbrek problemine işaret edebilir. Piyüri varsa kültür alınmalıdır.

Öykü, fizik muayene ile monosemptomatik EN düşünülen sağlıklı çocukta ileri incelemeye gerek yoktur [66, 94].

Fizik muayene ve tam idrar tetkiki normal olan monosemptomatik EN'li hastada rutin radyolojik incelemeye gerek yoktur. Eğer patolojik bir durum saptanmışsa üriner sisteme ait bir patolojiyi ekarte etmek için USG, VCUG ve ürodinamik inceleme gerekebilir [94].

EN'de kendiliğinden iyileşmenin yüksek olması nedeniyle küçük çocuklarda farmakolojik tedavi önerilmez. EN'de tedaviye başlama yaşı çocuğun ve ailenin ihtiyaçlarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tedaviye başlamadan önce çocuğun mental durumu, ailenin beklentileri, sosyal statü ve kültürel altyapı mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır.

Ailelere EN'nin genelde geçici olduğu ve verilecek cezanın çocuğun psikolojisini ters yönde etkileyeceği vurgulanmalıdır. Öğleden sonra çok şekerli ve kafeinli içecekler tüketilmemesi, aşırı kalsiyum ve sodyum alımından kaçınılması, sıvı alımının yatmadan 2 saat önce kesilmesi ve yatmadan önce mutlaka tuvalete gidilmesi önerilir [66, 74, 94, 95].

Davranışsal yaklaşım tedavileri arasında alarm tedavisi, alarm tedavisi dışında uyandırma yöntemi, mesane eğitimi egzersiz programları ve motivasyonel terapi bulunur.

Alarm tedavisi EN tedavisinde en etkili yöntemdir. Tüm hastalarda tedavide birinci basamak olarak düşünülmalıdır [96]. Uyanma gücü çeken hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir. Optimal sonuçlar için çocuk ve ailenin motivasyonu şarttır. Sekiz-12 haftalık uygulamadan sonra başarı oranı %75-95'tir [66]. Uzun dönem uygulamada yüksek kür, düşük relaps oranlarıyla farmakolojik ajanlardan daha üstündür [74].

Bu yollarla başarılı olunamayan ve hızlı cevap alınması gereken durumlarda tek başına veya alarm tedavisi ile kombine farmakoterapi başlanabilir.

ADH hipotalamusta üretilir. Hiperosmolar ve/veya hipovolemik durumlarda arka hipofizden salınır. Toplama tübüleri ve distal tübülde su emilimini artırır. V1 reseptörleri ile vazopressör etki, V2 reseptörleri ile böbreklerde su emilimini artırıcı etki gösterir. Desmopressin asetat; sentetik bir antidiüretik hormon analogudur. Düşük vazopressör ve yüksek antidiüretik etkiye sahiptir [74]. Desmopressin asetat'ın işlevi gece idrar atılım miktarını azaltarak total gece idrar volümünü mesane kapasitesi için yeterli hale getirerek enürezisi engellemektedir [97]. Desmopressin asetat uyku öncesi oral tablet şeklinde (0.2-0.4 mg/gün) veya intranasal olarak (20-40 µg/gün) kullanılabilir [87, 94]. Çok hızlı etkilidir. Nazal formu ile hiponatremi ve konvülsiyon bildirilmesi nedeniyle intranasal kullanımını artık tercih edilmemektedir. Gece sıvı kısıtlaması yapılmazsa su intoksikasyonu gelişebilir. Sistemik hastalık, ishal, kusma veya polidipsi durumunda çocuğun ilacı almaması önerilir [98, 99]. Desmopressin asetat hastaların %40'ında etkilidir. Fayda gören hastalarda 3-6 ay kullanıldıktan sonra doz azaltılmalı, rekürrens durumunda tekrar

eski doza çıkılmalıdır. Uzun dönem kullanımında yan etki insidansı düşüktür. Desmopressin asetat tedavisinin başarı oranı %40-80'dir [66, 94].

Tedaviye dirençli çocuklarda veya aşırı aktif mesane semptomları olan çocuklarda antikolinergik terapi endikedir [100]. Oksibutin klorid (Ditropan®); antikolinergik ve düz kas gevşetici özelliği olan bir ajandır. Mesane kasında gevşemeye neden olarak, mesane hacminde artış sağlar. Oksibutin 5 mg veya tolterodin 2 mg dozda yatmadan önce kullanılabilir. Yeterli olmazsa oksibutin veya tolterodin dozu iki katına çıkılabilir. Potansiyel konstipasyon, ağız kuruluğu, vertigo yan etkisi açısından hasta izlenmelidir [66, 94].

İmipramin (Tofranil®), bir trisiklik antidepresandır. Etki mekanizması direkt antikolinergik etki ile mesane kontraktilesini ve santral etki ile uykunun son 1/3'de uyku derinliğini azaltma şeklindedir [94]. Uyku paternini değiştirebilir. Altı-8 yaş arası 25 mg, 9-12 yaş arası 50 mg, adolesanda 50 mg dozda kullanılır. Rapor edilen başarı oranı %30-60'dır [66]. Yüksek dozlarda fatal aritmiye neden olabilir. Bu nedenle diğer tüm tedavilerden fayda görmeyen vakalarda kullanılması tercih edilir [96]. Desmopressinde olduğu gibi imipramin de kullanıldıkça etkilidir ve kesildiğinde relaps oranı yüksektir [91].

Refrakter vakalarda kombine tedavi etkili olabilir. Alarm tedavisi desmopressin ile veya davranış terapisi modelleri ile birlikte kullanıldığında başarı oranı daha da yükselmektedir [94]. İlk basamak tedavide desmopressinin antikolinergik bir ajanla (oksibutin veya propiverin) kombinasyonu tek başına desmopressin kullanıma göre daha etkili bulunmuştur [66, 101].

2.1.5.3. Obstrüktif üropatiler

Üriner sistem anomalileri, obstrüksiyon ve staz üropatojenlerin üriner sistemden uzaklaştırılmasını zorlaştırarak enfeksiyona yatkınlık yaratır [17]. Üriner sistemde obstrüksiyon nedenleri; çoğunlukla konjenital (anatomik) lezyonlar olmakla birlikte cerrahi durumlar, travma, neoplazi, taş ve inflamatuvar olaylardan

kaynaklanabilir. Obstrüktif lezyonlar üretral meatus ile renal kaliksler arasında herhangi bir seviyede oluşabilir. Obstrüksiyonun patofizyolojik etkisi; obstrüksiyonun seviyesi, süresi, tutulumun genişliği ve hastanın yaşına bağlıdır [102]. Obstrüksiyon klinikte tipik olarak hidronefroza neden olurken, erken fazda asemptomatiktir. Üriner staza bağlı piyelonefrit gelişebilir. Obstrüksiyona eşlik eden enfeksiyon; bebeklerde ciddi bir tehdit oluşturur ve intravenöz antibiyotikle birlikte obstrükte sistemin drenajını gerektirir. Spesifik olarak obstrüksiyon tipleri; üreteropelvik bileşke (UPB) obstrüksiyonu, midüreteral obstrüksiyon, ektopik ureter, ureterosel, megaüreter, mesane boynu obstrüksiyonu, posterior üretral valv, üretral atrezi-hipoplazi-striktür, anterior üretral valv ve erkekte üretral meatal stenozdur. UPB obstrüksiyonu çocukluk çağında en sık görülen obstrüktif lezyondur. Neonatal hidronefrozun en sık nedenidir [103]. USG'de ureterde dilatasyon olmadan evre III-IV hidronefroz mevcuttur. Piyeloplasti ile düzelme oranları %91-98'dir. Posterior üretral valv ise çocuklarda ciddi obstrüktif üropatinin en sık nedenidir. Hastaların yaklaşık %30'unda böbrek yetmezliğine ilerler [102].

2.1.5.4. Nörojenik mesane

Nöropatik mesane disfonksiyonu çocuklarda genellikle konjenital olarak nöral tüp defekti veya diğer spinal anomalilerden kaynaklanır. Kazanılmış hastalık ve spinal kordun travmatik lezyonları daha az görülür. ÜSE ve üriner inkontinans nöral tüp defekti ile ilişkili nörojenik mesanenin en önemli ürolojik sorunlarından. Hastalarda erken dönemde mortaliteden sıklıkla piyelonefrit ve böbrek yetmezliği sorumludur. Tedavide antikolinergik ajanla mesane basıncının azaltılması, temiz aralıklı kateterizasyon ve ÜSE veya VUR'un eşlik etmesi durumunda profilaktik antibiyotik önerilir. Temiz aralıklı kateterizasyon, efektif mesane boşalmasını sağlayarak kronik üriner retansiyondan kaynaklanan semptomatik ÜSE riskini azaltır [104, 105].

2.1.6. ÜSE’de klinik bulgular

ÜSE’de klinik bulgular hastanın yaşı ve enfeksiyonun lokalizasyonuna göre farklılık gösterir. Bu nedenle yetişkinlerde görülen tipik semptom ve bulguların ÜSE olan tüm çocuklarda görülmesi beklenmez [17].

Enfeksiyonun lokalizasyonu göz önüne alındığında piyelonefrit (üst üriner sistem tutulumu) kliniğinde; karın, sırt veya bel ağrısı; ateş; bulantı; kusma şikayetlerinden herhangi biri veya tek başına ateş görülebilir. Yenidoğanda ise semptomlar; beslenememe, irritabilite, kilo kaybı gibi nonspesifiktir [20]. Sistit (alt üriner sistem) kliniğinde ise dizüri, urgency, suprapubik ağrı, idrar kaçırma, idrarda kötü koku semptomları eşlik eder. Ateş beklenen bir bulgu değildir [20].

Özellikle yenidoğan ve bebeklik döneminde üriner sistemle doğrudan ilişkili semptom ve bulgular daha nadirdir. Bu gruptaki hastalar özellikle yenidoğanlar huzursuzluk, emmeme, kusma, kilo alamama, uzamış sarılık şikayetleri ile başvurur ve genellikle sepsis eşlik eder. İki-3 aylıktan küçük bebeklerde, büyüme geriliği, ishal, irritabilite, letarji, idrarda kötü koku, ateş, uzamış sarılık gibi nonspesifik semptom ve bulgular görülür [106]. Uzamış sarılığı olan 8 haftalıktan küçük bebekler değerlendirilirken mutlaka ÜSE ekarte edilmelidir [107]. İki yaşından küçük çocuklarda ateş, kusma, iştahsızlık, büyüme geriliği en sık görülen semptom ve bulgulardır [106]. İki-5 yaş arasında ise karın ağrısı ve ateş sık görülür. Beş yaşından sonra dizüri, suprapubik ağrı, urgency, sık idrara çıkma gibi alt üriner sistem bulguları ve kostovertebral açı hassasiyeti belirgindir. Hematüri tüm yaş gruplarında görülebilen bir yakınmadır. Akut sistitlerin %20-25’inde makroskopik hematüri de olabilmektedir [108].

Ateş, özellikle ilk 12 ayda olmak üzere her yaşta ÜSE’ye eşlik eden önemli bir bulgudur. Tüm bebek ve çocuklarda odağı açıklanamayan 38°C veya üzerinde ateş varlığında en geç ilk 24 saat içinde idrar örneği alınmalıdır [109, 110]. Hikaye ve fizik muayene ile başka ateş odağı saptanamayan bebeklerin %5’inden fazlasında ateşin kaynağı ÜSE’dir [16, 111]. Genel durumu kötü veya ateş odağı bulunamayan her çocukta ÜSE akılda tutulmalı, özellikle yenidoğan ve süt çocuğu döneminde bulguların spesifik olmaması ve diğer sistemik hastalıklarla kolayca karışabilmesi

nedeniyle mutlaka ÜSE ekarte edilmelidir. Klinik semptomların ÜSE ile uyumlu olmadığı durumlarda da ÜSE olasılığı akılda tutulmalıdır [16, 112].

ÜSE açısından değerlendirilen her çocukta fizik muayenede abdominal bölge (hidronefrotik böbrek, distandü mesane, fekal impaksiyonlar), rektal bölge (kitle ve sfinkter tonus azalması açısından), perineal bölge (kızlarda vulvovajinit, labial sineşi, ektopik üretral açılma, erkeklerde prepisyum varlığı), sakral bölge (nörojenik mesaneye eşlik eden gizli spinal disrafizm belirtisi olabilecek cilt lezyonları açısından), skrotal bölge (epididimit, epididimorşit açısından) muayeneleri dikkatli yapılmalıdır [16, 20].

2.1.7. Tanı

ÜSE tanısında idrar kültürü altın standarttır. Ancak bakterilerin üremesi için geçen inkübasyon periyodunun en az 24 saat olması nedeniyle tanıya yol göstermesi açısından tam idrar tetkiki, idrarın mikroskopik incelemesi ve bazı serum testleri, acil tedavi başlanması gereken hastalarda yol gösterici olarak kullanılmaktadır [16].

Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri diyetteki nitrati nitrite çevirirler [113]. Nitrit testi pozitifliği idrarda önemli sayıda bakteri varlığını düşündürür. Ancak bu reaksiyonunun gerçekleşmesi için en az 4 saat gerektiğinden yeterince beklememiş örneklerde yanlış negatif sonuç verebilmesi ve birçok gram pozitif patojenin bu reaksiyona yol açmaması testin dezavantajlarıdır [16]. Lökosit esteraz (LE), aktif lökositlerden salınır. İdrardaki lökosit sayısına göre LE varlığı değişmektedir.

İdrarın mikroskopik değerlendirmesinde, idrar örneğinden 5-10 ml alınarak 3000 devirde 3-5 dakika santrifüj edilerek bir damla sediment 40'luk büyütme ile objektifle incelenir. Her alanda 5-10'dan fazla lökosit görülmesine piyüri denir. Ancak piyüri olmadan da ÜSE gelişebilir. Steril piyüri ise idrarda lökosit varlığına rağmen kültürde üreme olmaması durumudur. Steril piyüri iyi tedavi edilmemiş ÜSE; böbrek tüberkülozu; viral enfeksiyonlar; üriner obstrüksiyon; üretrit; ureter veya mesaneye komşu organlarda inflamasyon (apandisit, crohn hastalığı);

interstisyel nefrit durumlarında görülür. Mikroskopik hematüri akut sistitte sıklıkla görülür ancak tek başına ÜSE'yi düşündürmez [20].

İdrar tetkiki parametrelerinin ÜSE tanısını saptamadaki özellikleri tablo 2.6'da görülmektedir [114].

Tablo 2.6. İdrar tetkiki parametrelerinin sensitivite ve spesifitesi

| Test | Sensitivite (aralık), % | Spesifite (aralık), % |
|--|-------------------------|-----------------------|
| LE pozitifliği | 83 (67-94) | 78 (64-92) |
| Nitrit pozitifliği | 53 (15-82) | 98 (90-100) |
| LE veya nitrit pozitifliği | 93 (90-100) | 72 (58-91) |
| Mikroskopide lökosit varlığı | 73 (32-100) | 81 (45-98) |
| Mikroskopide bakteri varlığı | 81 (16-99) | 83 (11-100) |
| LE, nitrit veya mikroskopik tetkik pozitifliği | 99.8 (99-100) | 70 (60-92) |

ÜSE'de semptomu olmayan sağlıklı çocuklarda idrar tetkiki normale ÜSE'den uzaklaşılabilir veya kültür sonucuyla karar verilir. Ancak semptom varlığında idrar tetkikinin normal olması ÜSE'yi ekarte ettirmez [20].

Hastanın kliniği ve/veya tam idrar tetkiki bulguları ile ÜSE'den şüphelenilir. Ancak tanının kesinleştirilmesi için uygun tedavinin başlanmasından önce idrar kültürü gereklidir [20]. İdrar kültürü alınma tekniği yaşa ve hastanın klinik durumuna göre farklılık gösterir. Tablo 2.7'de idrar alınma yöntemine göre ÜSE tanı kriterleri görülmektedir [115].

İdrar kültürü için alınan örnek mümkün olan en kısa sürede ekilmeli veya ekilene kadar buzdolabında bekletilmelidir. Minör kontaminasyonları engellemek için idrar örneği oda sıcaklığında 60 dakikadan uzun süre bekletilmemelidir [20].

Tablo 2.7. ÜSE tanısında kullanılan idrar kültürü kriterleri

| İdrar alma yöntemi | Koloni sayısı (CFU*/ml) | Enfeksiyon olasılığı (%) |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| SPA** | Gr(-)basil:herhangi bir sayıda | 99 |
| | Gr(+)kok:birkaç binden fazla | 95 |
| Kateterizasyon | $>10^5$ | Muhtemel enfeksiyon |
| | 10^4-10^5 | Şüphe varsa kültür tekrarı |
| | 10^3-10^4 | Muhtemel enfeksiyon değil |
| Orta akım idrarı | | |
| Erkek | $>10^4$ | Muhtemel enfeksiyon |
| Kız | 3 örnekte: $> 10^4$ | 95 |
| | 2 örnekte: $> 10^5$ | 90 |
| | 1 örnekte: $> 10^5$ | 80 |
| | $5 \times 10^4- 10^5$ | Şüpheli, tekrarlar |
| | $10^4- 5 \times 10^4$ | Semptomatikse: Şüpheli, tekrarlar |
| | | Aseptomatikse: Muhtemel enfeksiyon değil |
| | $<10^4$ | Muhtemel enfeksiyon değil |

*CFU; colony forming unit, **SPA:suprapubik aspirasyon

İdrar kültürü alma yöntemleri; torba, orta akım idrarı, transüretal kateterizasyon, suprapubik aspirasyondur.

Torba yöntemi, idrar kontrolü gelişmemiş çocuklarda günlük pratikte steril idrar örneğinin alınması için en çok başvurulan, en az travmatik ve en kolay uygulanan yöntemdir. Eğer genitalya temizlenmemiş ve bekleme süresi uzamışsa yanlış pozitiflik oranı %85-99'dur [115]. Bu nedenle kültürde üreme yok ve idrar incelemesi negatifse (LE, nitrit, mikroskopi) ÜSE ekarte edilebilir [116]. Bu yöntem genellikle ÜSE'yi ekarte etmede tercih edilir.

Tuvalet eğitimi tamamlanmış çocuklarda orta akım idrarı, kültür için genellikle yeterlidir. Orta akım idrarında ml'de 10^5 CFU'dan fazla tek bir patojen ürerse ÜSE düşünülür. Sünnetsiz çocuklarda cilt florasından kontaminasyonu önlemek için prepisyum geriye çekilerek temizlendikten sonra idrar örneği alınmalıdır [20]. Üretral meatus ve perinenin gazlı bez ve sabunla temizlenmesi kontaminasyon riskini %23,4'den %7,8'e kadar azaltır [117].

Çocuklarda en çok önerilen, güvenli ve duyarlı yöntem transüretal kateterizasyondur. İlk gelen örnek periüretal organizmalarla kontamine olabileceğinden daha sonraki idrar kültür için kullanılmalıdır. İnvaziv olması ve steril olan mesaneye üretal organizmaların kontaminasyon riski dezavantajlarıdır [16, 115].

Suprapubik aspirasyon (SPA) yöntemi halen en güvenilir yöntem olarak kabul edilmekle birlikte deneyimli ekibe ihtiyaç vardır. SPA ile idrar örneği alınması ÜSE tanısında altın standart kabul edilmesine rağmen bu yöntemin kullanımı çok yaygın değildir. Yöntemler içinde başarı oranı (%23-%99) en düşük olanıdır. Aseptik koşullara uyulduğu takdirde komplikasyon ve bulaşma olmadan idrar örneği almanın en güvenilir yoludur. En sık komplikasyon geçici hematüridir. Abdominal distansiyonu olan çocuklarda bağırsak perforasyonu riski nedeniyle yapılması önerilmez. Aspirasyon öncesi mesanenin idrarla dolması beklenmelidir. Palpasyon, perküsyon veya USG yardımıyla mesanenin dolu olduğu saptandıktan sonra suprapubik alan antiseptik solüsyonla temizlenir ve 21-22G bir iğne simfisis pubisin 1 cm üzerinden dik olarak ilerletilir [16, 115].

ÜSE şüphesinde, tuvalet eğitimi tamamlanmamış hastalarda torba ile yanlış pozitiflik oranının oldukça yüksek olması nedeniyle kesin tanı için SPA veya kateter ile örnek alınması önerilir. Daha büyük çocuklar ve adolesanlarda ise orta akım idrarı alınabilir [16].

Tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve prokalsitonin hem klinik hem de idrar tetkiki sonucuyla karar verilememiş hastalarda enfeksiyonun varlığını gösterme açısından yardımcıdır. ÜSE mukozal sitokin yanıtını tetikler; bu nedenle ciddi ÜSE'yi saptamada lökositoz, nötrofili, CRP ve ESH yüksekliği yardımcı olabilir. Özellikle bebeklerde piyelonefritte, serum prokalsitonin düzeyi artışı, ESH ve CRP artışına göre daha duyarlıdır. CRP yüksekliği renal skar riskini tahmin etmede daha hassastır. Ancak CRP halen şiddetli enfeksiyonun nonspesifik belirteci olarak kullanılmaktadır [16, 118, 119].

2.1.8. Tedavi

Klinik ve/veya laboratuvar bulguları ile ÜSE'den şüphelenilen hastada uygun antibiyotik tedavisi idrar kültürü sonucuna göre verilebileceğinden hastanın yaşı, o bölgedeki üropatojenlerin direnç durumu, klinik durumun ciddiyeti ve ailenin verilecek tedaviye uyumu göz önünde bulundurularak uygun antibiyotik tedavisine başlanır [114]. İdrar kültürü sonucu ile tedavinin devamı veya tedavi değişikliğine kesin karar verilir.

Toksik görünmeyen, sıvı ve ilaçları ayaktan alabileceği düşünülen ve günlük olarak takip edilebilecek komplike olmayan ÜSE geçiren sağlıklı küçük çocuklar, ayaktan poliklinikte izlenerek oral antibiyotikle tedavi edilebilir [16, 17]. Böyle çocuklarda tedaviye, idrar kültürü alındıktan sonra başlanmalı ve ampirik tedavi spektrumu yeterli olmalıdır [17]. ÜSE tedavisinde kullanılan oral antibiyotikler tablo 2.8'de görülmektedir [17].

Tablo 2.8. Çocuklarda ÜSE'de kullanılan oral antibiyotikler

| İlaç | Günlük doz(mg/kg/gün) | Doz aralığı |
|---------------------|-----------------------|-------------|
| Penisilin | | |
| Ampisilin | 50-100 | 6 saat |
| Amoksisilin | 20-40 | 8 saat |
| CAM* | 20-40 | 8 saat |
| Sülfonamid | | |
| TMP-SMZ** | 8*** | 6 saat |
| Sefalosporin | | |
| Sefalekssin | 25-50 | 6 saat |
| Sefaklor | 20 | 8 saat |
| Sefiksim | 8 | 12-24 saat |
| Sefadroksil | 30*** | 12-24 saat |
| Florokinolon | | |
| Siprofloksasin | 20-40*** | 12 saat |
| Nalidiksik asit | 55 | 6 saat |
| Diğer | | |
| Nitrofurantoin | 5-7 | 6 saat |

* CAM: amoksisilin klavulanat

** TMP-SMZ: trimetoprim-sulfametoksazol

*** Üremide doz ayarlaması gerekir.

Amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ), nitrofurantoin ve sefalosporinler (örneğin sefiksim) ilk sırada tercih edilecek ilaçlardır [120, 121]. Altta yatan üriner sistem anomalisi olmayan bebek ve küçük çocuklarda ÜSE'nin en sık etkeni E. coli'dir. Son 20 yılda E. coli kaynaklı ÜSE'de ampisilin, amoksisilin klavulanat (CAM) ve TMP-SMZ tedavisine artan direnç nedeniyle antibiyotik seçiminde dikkatli olunmalıdır [16, 122-126].

Toksik görünen, immün yetmezliği olan veya 2 aydan küçük bebekler akut piyelonefrit veya komplike ÜSE kabul edilerek mutlaka yatırılarak izlenmeli, idrar kültürü alındıktan hemen sonra parenteral geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve hidrasyon desteği sağlanmalıdır [16, 17]. ÜSE tedavisinde kullanılan parenteral antibiyotikler tablo 2.9'da görülmektedir [17].

Tablo 2.9. Çocuklarda ÜSE'de kullanılan parenteral antibiyotikler

| İlaç | Günlük doz(mg/kg/gün) | Doz aralığı |
|----------------------|-----------------------|-------------|
| Aminoglikozid | | |
| Gentamisin | 7.5* | 8 saat |
| Tobramisin | 7.5* | 8 saat |
| Penisilin | | |
| Ampisilin | 50-100 | 4-8 saat |
| Tikarsilin | 50-200 | 6 saat |
| Sefalosporin | | |
| Sefazolin | 25-50* | 6-8 saat |
| Sefotaksim | 50-180* | 4-6 saat |
| Seftriakson | 50-75 | 12-24 saat |
| Seftazidim | 90-150* | 8-12 saat |
| Sefepim | 100 | 12 saat |
| Florokinolon | | |
| Siprofloksasin | 18-30* | 8 saat |

*üremide doz ayarlaması gerekir

Genel olarak ampisilin ya da sefalosporin ile birlikte aminoglikozid üropatojenlerin büyük bir kısmında etkilidir. Üropatojenlerin değişen direnç paternleri ve aminoglikozidlerin nefrotoksisite riski nedeniyle, ilk tedavide tek başına

3. kuşak sefalosporinlerin alternatif rejim olarak kullanılmaya başlanması giderek artmaktadır [127].

Akut piyelonefrit şüphesinde tedavinin erken başlanması çok önemlidir. Çünkü tedavide gecikme daha ciddi enfeksiyon ve artmış renal hasar riski ile ilişkilidir [16, 17, 121]. Parenteral tedaviye, hasta klinik olarak stabil ve afebril olana kadar genellikle 48-72. saate kadar devam edilir. Sonrasında antibiyogram sonucu ile oral tedaviye geçilebilir [17]. Amerikan Pediatri Akademisi, 2 ay-2 yaş arası çocuklarda tedaviye 7-14 gün süre ile devam edilmesini önermektedir [106]. Daha büyük çocuklarda optimal tedavi süresi halen tartışmalıdır. Büyük çocuklarda tedavinin hastanın semptom ve bulguları düzelineye veya etken eradike edilinceye kadar sürmesini öneren yayınlar olduğu gibi, tedavi süresinin 7-14 gün olmasını öneren birçok yayın da mevcuttur [121, 128, 129].

Akut piyelonefrit düşünülen hastalarda alternatif diğer bir yöntem ise ayaktan parenteral tedavidir. Sağlık kuruluşunda günlük tek doz gentamisin veya seftriakson uygulamasının etkili, güvenilir ve maliyet etkin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [16, 129-131]. Üropatojen izole edilip antibiyogram değerlendirildikten sonra oral antibiyotiğe geçilerek tedavi 10 güne tamamlanabilir. Oral alımında sorun olmayan hastalarda sefiksimin 14 gün oral kullanımının etkili ve maliyet etkin olduğu gösterilmiştir [121]. Florokinolonların oral ve parenteral formlarının gram negatif ve gram pozitif üropatojenlere etkinliği ve erişkinlerde bu nedenle yaygın olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Hayvan modellerinde florokinolonların kıkırdak üzerine toksik etkileri saptanmış olmakla birlikte mevcut bilgilere göre çocuklarda florokinolonların artropati gelişimine yol açtığını destekleyen veriler yoktur. Bu nedenle siprofloksasin gibi florokinolonlar pediatrik ÜSE'de tedavi seçeneği olabilir [132-135]. Nitrofurantoinin üriner konsantrasyonunun yüksek, serum konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle ciddi sistemik enfeksiyon veya renal enfeksiyonda kullanılması önerilmez [16, 114].

2.1.9. Asemptomatik Bakteriüri

Bakteriler, üriner sistemde herhangi bir semptomu neden olmadan bulunabilirler. Bu duruma anatomik anormallik eşlik etmeyebilir [136, 137]. Asemptomatik bakteriüri, idrar kültüründe üreme olmasına rağmen herhangi bir semptomun olmamasıyla karakterizedir. Kızlarda daha sık görülür. İnsidans, okul öncesi ve okul dönemindeki kızlarda %1'in altındadır. Gebelik döneminde tedavi verilmezse semptomatik ÜSE gelişebilir. Bu dönem dışında benign bir durumdur ve renal hasara neden olmaz [20]. Yine de altta yatan üriner anomalisi olmayan asemptomatik bakteriürisi saptanan hastaların, antibiyotik tedavisi verilmeden düzenli şekilde izlenmesi önerilmektedir [17].

2.1.10. Fungal ÜSE'de Tedavi

Fungal ÜSE, sağlıklı çocuklarda nadir görülürken, hastanede yatan hastalarda insidans giderek artmaktadır [17]. Uzun süreli antibiyotik kullanımı, üriner kateter varlığı, parenteral nütrisyon ve immun supresyon fungal ÜSE için risk faktörleridir [138]. En sık görülen etken kandida türleridir, bunu sırasıyla aspergillus, kriptokok ve koksidioides türleri izler [139]. Bazı hastalar asemptomatikken bazısında fulminan sepsis görülebilir. Üriner sistem en sık primer odak iken aynı zamanda dissemine enfeksiyon odağı da olabilir. Bu nedenle enfeksiyon, kolonizasyon ve kontaminasyon ayrımı iyi yapılmalıdır [17]. Bakteriyel enfeksiyonlara benzer şekilde kesin tanı için SPA veya kateter ile örnek alınması önerilir. Kültürde ml'de 10^4 koloniden fazla üreme olduğunda tedavi başlanması önerilir [140]. Hasta idrarla atılan mantarın odağı açısından renal sistem USG'si ile değerlendirilmelidir. Çocuklarda kandida ÜSE'lerinde %35 oranında renal mantar topu bildirilmiştir [141, 142]. Fungal ÜSE için tedavi seçenekleri halen tartışmalıdır. Semptomatik hastalar oral flukonazolden veya mesanenin amfoterisin B ile irrigasyonundan fayda görebilir. Çocuklarda toplayıcı sistemi obstrükte eden lezyonlarda perkütan nefrostomi ile drenaj ve lokal irrigasyon yapılmalıdır. Üst üriner sistemde odak varlığında amfoterisin B veya flukonazol sistemik olarak verilmelidir. Sebat eden fungus toplarının cerrahi olarak çıkarılması gerekebilir [16, 17].

2.1.11. Profilaksi

Böbrekte skarlaşmaya yol açan en önemli faktörün enfekte idrar olduğu gösterildiğinden, ÜSE kemoprofilaksisinde amaç idrar sterilizasyonunun devamını sağlamaktır [44, 143].

Kemoprofilakside başlanacak olan ajanın üriner konsantrasyonu yüksek olmalı, ajan üriner patojenlere karşı geniş spektrumlu olmalı, periüretal ve bağırsak bakteri florasını bozmamalı, yan etkisi minimal ve oral alımı kolay olmalıdır [16, 57]. ÜSE profilaksisinde kullanılan ilaçlar Tablo 2.10'da görülmektedir [17].

Tablo 2.10. Çocuklarda ÜSE profilaksisinde kullanılan ilaçlar

| İlaç | Günlük doz(mg/kg/gün) | Önerilen yaş grubu |
|----------------|-----------------------|--------------------|
| Amoksisilin | 10-15* | >1 aylık |
| Sefaleksın | 2-3 | her yaş |
| Nitrofurantoin | 1-2 | >1 aylık |
| TMP-SMZ | 1-2** | >2 aylık |

* 2-3 dozda verilir.

** üremide doz ayarlaması gerekir

Yenidoğan ve bebeklerde ilk enfeksiyondan sonra üriner sistemdeki anatomik anormallikler açısından değerlendirme tamamlanana kadar, tedavide aldıklarından farklı bir antimikrobiyal ilaç ile profilaksiye devam edilmelidir [16, 120]. VUR hikayesi, immün supresyon veya parsiyel üriner sistem obstrüksiyonu olan hastalara ÜSE riskini azaltmak için profilaksi başlanmalı ve altta yatan predispozan faktör düzelene kadar profilaksiye devam edilmelidir [16, 55].

Üriner sistem fonksiyon ve anatomisi normal olup rekürren ÜSE (6 ayda 2'den, yılda 3'ten fazla) geçiren çocuklarda profilaksinin, plaseboya göre rekürrens sayısını azalttığı çalışmalarla gösterilmekle beraber son zamanlarda bu hastalarda profilaksinin yararı tartışmalı hale gelmiştir [59, 144-149]. Antimikrobiyal tedavide uygun ajanların (amoksisilin, sefaleksın, sefuroksim) profilaksi amacıyla kullanıldıklarında oral alım sonrası gastrointestinal sistemde emilim özellikleri nedeniyle gram negatif basillerde direnç gelişimini indükleyebileceği

düşünülmektedir. Primer VUR nedeniyle profilaksi başlanan hastalarda sefalosporin profilaksisinin TMP-SMZ profilaksisi ile karşılaştırıldığında ÜSE'lerinin daha çok ESBL üreten bakteri veya çoklu ilaç dirençli üropatojenlerle ilişkili olduğu bulunmuştur [59].

Patolojik ürogenital florayı değiştiren probiyotikler ve bakterinin adezyon ve biyofilm oluşturmasını engelleyen kızılçık suyuna karşı son zamanlarda artmış bir ilgi mevcuttur. Ancak probiyotikler ve kızılçık suyunun çocuklarda ÜSE'yi önlemede yararı henüz gösterilememiştir [20, 150, 151].

2.1.12. Görüntüleme yöntemleri

Piyelonefrit atak sayısı ile böbrekte skar oluşması arasındaki ilişki deneysel ve klinik verilerle kanıtlanmış olduğundan günümüzde yaklaşım yaş ve cinsiyet farketmeksizin ilk ÜSE'den sonra hastanın değerlendirilmesinin gerektiğidir. ÜSE'de görüntüleme yöntemlerinin amacı enfeksiyona yatkınlık oluşturabilecek anatomik anomalileri saptamak, aktif renal tutulum olup olmadığını göstermek ve geçirilmiş enfeksiyon varlığında üriner sistemdeki etkilerini değerlendirmektir [20].

Başlıca görüntüleme yöntemleri; USG, VCUG ve nükleer renal sintigrafidir.

Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen belirtilerin ilk 48 saatten sonra devam etmesi durumunda, hasta renal abse, piyonefroz, üriner taş gibi invaziv tedavi gerektiren durumlar veya cerrahi olarak düzeltilebilir anatomik anormallikler açısından USG veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmelidir [16, 46, 106, 152, 153]. İlk ateşli ÜSE'den sonra antimikrobiyal tedaviye yanıt veren bebek ve küçük çocuklar mümkün olan en erken zamanda üriner sistem USG'si ve reflü çalışmaları ile değerlendirilmelidir [106].

Renal USG, üriner sistemdeki gross anatomiye değerlendirmek ve obstrüktif üropatileri saptamak için kullanılır. Noninvaziv bir testtir. Böbrek büyüklükleri, ekojeniteleri, üriner sistem taşları, rezidü idrar, mesane duvar kalınlıkları ve trabekülasyon artışı, toplayıcı sistemde dilatasyon, duplikasyon ve atnalı böbrek gibi

anatomik anormallikleri tesbit eder [40, 52]. Ancak akut ÜSE'deki değişiklikleri saptamada BT, MRG veya sintigrafi kadar duyarlı değildir [154-156].

VCUG, VUR tanısında ve VUR tanısını ekarte etmede altın standart yöntemdir. Farklı teknikler kullanılarak uygulanabilir. Bunlar için floroskopi ile iyotlu kontrast madde veya benzer teknik (direkt radyonüklid sistografi) ile nükleer görüntüleme ajanları (genellikle teknesyum-99m perteknetat) kullanılır. Ancak bu çalışmalar yonteme bağılı olarak farklı bilgiler sunar. Geleneksel yöntem olan floroskopik VCUG, VUR'u tespit etmenin yanısıra üretra ve mesane anatomisini ortaya çıkarır. Radyonüklid yöntemlerde radyasyon dozu oldukça düşüktür. Radyonüklid yöntem reflüyü saptamada daha hassastır ancak reflü derecesi ve anatomik detay hakkında ayrıntılı bilgi sağlamaz. Bu nedenle daha çok takiplerde kullanılması önerilir [16, 40].

VCUG'un yapılma zamanı VUR'un derece veya şiddetinden bağımsızdır [157, 158]. İdrar steril olduktan sonra yapılan VCUG'un herhangi bir morbiditeye yol açmadığı gösterilmiştir [159]. Konjenital evre III-IV hidronefrozu olan vakalara ve üreteral dilatasyon saptanan her olguya VCUG yapılmalıdır. Vakaların %15'inde dilatasyon VUR'a sekonderdir. Erkeklerde özellikle posterior üretral valv şüphesinde üretral obstrüksiyonu göstermede tercih edilir [102].

İlk ateşli ÜSE sonrası 6 aydan küçük her hastaya veya 6 ay-3 yaş arasında E. coli dışı üreme varlığında veya idrar akımı azalmışsa veya USG'de üriner sistem dilate ise veya ailede VUR hikayesi varlığında VCUG önerilir [109].

ÜSE geçiren veya geçirmiş bir çocukta renal parankimin olaya katılıp katılmadığını göstermek tedavide ve ilerde gelişebilecek renal hasarı önlemek açısından çok önemlidir.

Tübüler transport elementleri olan teknesyum 99-m (^{99m}Tc), ^{99m}Tc -merkaptto asetil-triglisin (MAG3) ve ^{99m}Tc dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kortikal dokuyu; glomerüler filtrasyon elementi olan ^{99m}Tc dietilen triamin penta-asetik asit (DTPA) renal fonksiyonları ve üst üriner sistemi değerlendirmede kullanılır. Atılan

DMSA'nın sadece proksimal tübüllerde tutulması nedeniyle diğer tübüller değerlendirilememektedir [160].

^{99m}Tc DMSA, intravenöz enjeksiyondan sonra proksimal tübüllerde lokalize olur. İki-4 saat sonra alınan görüntüler, böbreğin vasküler akımı ve tübüler fonksiyonu hakkında bilgi verir. ^{99m}Tc DMSA kullanılarak yapılan renal sintigrafinin piyelonefrit tanısında ve sonrasında skar tespit edilmesinde sensitivitesi USG ve VCUg'den yüksektir ve test güvenilirdir [52, 114]. Ateşli  SE sırasında çekilen ^{99m}Tc DMSA normal ise ileri dönemde skar gelişmeyecek denebilir [20]. Bu testin tanıda olduğu kadar hasta takibinde de yeri vardır. Enfeksiyondan en az 6 hafta sonra yapıldığından renal skar açısından değerlendirme sağlar [52]. Hem akut piyelonefritte hem de renal skarda, iskemi ya da skar alanları foton defektif olarak görüntülenir. Akut olaylarda defektif alanlar daha çok fokaldir. Kronik olaylarda ise ince ya da düz bir korteksi olan böbrekte fokal ya da jeneralize foton defektif alanlar ve keskin sınırlı olan renal skarlar görülmektedir. Akut piyelonefritte böbrek hacmi normal veya artmışken, skar geliştiğinde volüm kaybı görülür [160]. Akut durumda bu defektif alanların iyileşmesi yaşı bağlıdır. Tübüler fonksiyonların düzelmesi, 1 yaşı altında aylar sürerken, daha büyük çocuklarda tübüler fonksiyonlar bir hafta içinde normal ya da normale yakın hale gelebilir.

MAG3 veya DTPA'nın kullanıldığı diüretikli renogramda ise iki parametre birlikte değerlendirilir. Bunlar; böbreklerin ayrı ayrı fonksiyonu ve radyonüklidin renal toplayıcı sistemden ayrılırken belirlenen yarılanma s residir. Normal total böbrek parankim fonksiyonlarına sağ ve sol böbreğin ayrı ayrı katkıları %45-55 arasındadır. Eğer bu değer bir hidronefrotik böbrekte %40'ın altında ise fonksiyonlar baskılanmış demektir. Hidrasyon, renal fonksiyonlar, renal pelvis kontraktilesi, hastanın pozisyonu, zamanlama ve diüretik dozu etkili olmakla birlikte normal yarılanma zamanı 10 dk'dan azdır. On-20 dk arasında ise izlem gerekir ancak 20 dk'nın üzerindeki yarılanma zamanı obstrüksiyona işaret eder [102, 160]. Böylece proksimal tübüller dışında diğer tübüller de görüntülenebilmekte ve hidronefrozların obstrüktif mi nonobstrüktif mi olduğuna karar verilmektedir. Ancak diüretik yenidoğan döneminde renal fonksiyonları etkilediği için bu tetkikin postnatal 6. haftaya kadar ertelenmesi önerilir[160].

2.1.13. Komplikasyon ve Prognoz

Başarılı bir tedavi ile idrar 24 saat içinde steril hale gelir. Lökositüri 3-4 günde kaybolur. Vakaların %90'ında tedaviye başlandıktan sonraki 24-48 saat içinde vücut sıcaklığı normale döner. Ateşin uzaması ve tedavi başarısızlığı durumunda, dirençli üropatojen veya konjenital üropati veya akut üriner obstrüksiyon olasılığı açısından hasta değerlendirilmelidir. Bu vakalarda USG en erken zamanda yapılmalıdır [19].

Ciddi piyelonefrit sekeli olan renal, perirenal, retroperitoneal abse formasyonu, piyonefroz, amfizematöz piyelonefrit veya sistit ve ksantogranüloamatöz piyelonefrit durumlarında hasta pediatrik ürolojiye yönlendirilmelidir [115, 120].

VUR, üriner sistem obstrüksiyonları, rekürren ÜSE, E. coli dışı enfeksiyon, gecikmiş tedavi, yenidoğan ve bebeklik dönemi özellikle piyelonefrit ve kalıcı renal hasar açısından risk faktörleridir [115, 161, 162].

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 [162-165]. Patogenezi net olmamakla birlikte atrial natriüretik peptid ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi sorumlu tutulmaktadır [17].

Çocuklarda ÜSE'ye sekonder son dönem böbrek yetmezliği insidansı tam olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak ÜSE çocukluk çağında en sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Zamanında ve uygun tedavi verilmezse akut morbidite ve kalıcı böbrek hasarına neden olur. Çocuklarda klinik tablo çok değişkendir. 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. İzleminde renal skar gelişen hastalar hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve ileride gelişebilecek gebelik komplikasyonları açısından uzun dönemde takip edilmelidir [163, 166].

2.2. ÜSE ve ESBL

2.2.1. Beta laktamazlar

Bakterilerin antibiyotiklere karşı oluşturduğu dirençte en sık kullandıkları mekanizmalardan birisi, sentezledikleri enzimlerle ilacın etkisiz hale getirilmesidir. Başta penisilin olmak üzere β -laktam grubu antibiyotikleri inaktive eden bu enzimler penisilin keşfinden önce bulunmuş ve ilk β -laktamaz 1940 yılında bir *E. coli* suşunda tanımlanmıştır [167]. Gram negatif bakterilerin çoğu yapısal ve indüklenbilir kromozomal β -laktamaz üretirken, plazmid aracılı β -laktamazlar giderek artmıştır. Gram negatif bakterilerde ilk plazmid aracılı β -laktamaz olan TEM-1, 1965'te Yunanistan'da Temoniera adlı hastanın kan kültüründen izole edilen *E. coli* suşunda tanımlanmıştır [168]. TEM-1 β -laktamaz hızla tüm dünyaya ve Enterobacteriaceae ailesinin diğer üyelerine yayılmıştır. TEM-1 ile eş zamanlı bir diğer plazmid aracılı β -laktamaz olan ve adını sülfidril 'variable'dan alan SHV-1 *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de bulunmuştur. TEM-1 ve SHV-1 oksimino sefalosporinlere (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim)'de direnç gelişmesine neden olurlar [169].

Genişlemiş spektrumlu β -laktam antibiyotikleri hidrolize eden ilk plazmid aracılı β -laktamaz olan "SHV-2" 1985'de Almanya'da bir *K. pneumoniae* suşunda tanımlanmıştır ve ardından aynı etkiye sahip birçok β -laktamaz bildirilmiştir [170]. Çok sayıda geniş spektrumlu β -laktam antibiyotiğe direnç gelişmesine neden olan bu enzimler "Genişlemiş Spektrumlu β -laktamazlar" (ESBLs) olarak isimlendirilmiştir.

2.2.2. ESBL

ESBL'ler aktif bölgelerinde serin bulunan, oksimino-sefalosporinleri benzilpenisiline eşit veya %10'dan daha fazla oranda hidrolize edebilen ve genellikle β -laktamaz inhibitörleri ile inhibe olan β -laktamaz enzimleridir [171]. ESBL'ler özellikle gram negatif organizmalarda başlıca *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ve *E. coli*'de bulunur. Bazı gram negatif bakterilerde de bulunabilir.

β -laktamazlar moleküler ve fonksiyonel olarak 2 şekilde sınıflandırılır. Bunlar Amber tarafından yapılmış olan, enzimleri kodlayan nükleotid ve aminoasit dizilimine dayanan moleküler sınıflama [172] ve enzimin biyokimyasal özelliklerine (substrat ve inhibitör profilleri) göre Bush, Jacoby ve Medeiros tarafından yapılan fonksiyonel sınıflamadır [173]. Amber sınıflamasında β -laktamazlar A, B, C, D olmak üzere 4 gruba ayrılır. A, C, D grupları serin β -laktamazlar ve B grubu metallo- β -laktamazdır. A grubu enzimler plazmid kontrolünde olan penisilinazlardır. B grubundaki enzimler karbapenem dahil birçok β -laktama karşı etkilidir. C grubu enzimler çoğu kromozom kontrolünde olan sefalosporinazlardır. D grubu enzimler ise oksasilinazlardır. ESBL'ler moleküler sınıflamada A veya D grubu, fonksiyonel sınıflamada grup 2be veya 2d içinde yer alırlar [3, 173]. ESBL tanımında tam bir görüş birliği olmamasına rağmen, 3 tip tanımlama önerilmiştir [174]. ESBL'lerin büyük çoğunluğu TEM, SHV, CTX-M ve OXA türü β -laktamazlardan oluşur. Aktif bölgelerindeki aminoasidin yer değiştirmesiyle bu enzimlerin fenotipleri değişir. Dünyada günümüze kadar TEM türü β -laktamazların sayısı 200'ü, SHV türü β -laktamazların sayısı 180'i, OXA türü β -laktamazların sayısı 20'yi geçmiştir [175].

CTX-M türü β -laktamazlar substrat olarak sefotaksimi tercih ederler. CTX-M özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da giderek artmaktadır. Bu enzimi üreten mikroorganizmalar çoğunlukla hastane enfeksiyonu etkenidirler. Ancak CTX-M SHV ve TEM enzimlerinden farklı olarak *Vibrio cholerae*, tifo dışı salmonella ve shigella türleri gibi toplum kökenli enfeksiyon etkenlerinden de izole edilmiştir [176]. CTX-M enziminin kaynağı TEM ve SHV tipi ESBL'lerden farklıdır. TEM ve SHV türü ESBL'ler ana enzimden aminoasit değişimleri sonucu oluşurken, CTX-M türü ESBL'ler diğer bakterilerden plazmid veya transpozon aracılı horizontal gen transferi ile oluşmaktadır. Bu gen sekanslarının kodladığı CTX-M enzimi *Kluyvera* türlerinin β -laktamazına oldukça benzerlik göstermektedir [169]. Son yıllarda CTM-X türü β -laktamazlarda toplum kaynaklı pediatrik enfeksiyonlarda da belirgin artış saptanmıştır [177, 178].

TEM ve SHV türü β -laktamazlar, başta *E. coli* ve *K. pneumoniae* olmak üzere proteus, providensiya ve diğer *Enterobacteriaceae* türlerinde bulunabilir. ESBL

üreten OXA türü β -laktamazlar Türkiye ve Fransa'dan bildirilmiştir. TEM ve SHV'den farklı olarak OXA türü sıklıkla *P. aeruginosa*'da bulunur [3].

Klinik olarak önemli olan diğer ESBL'ler ise PER-1, PER-2, VEB-1, CME-1, TLA-1, SFO-1 ve GES-1 enzimleridir [179].

2.2.3. Tanı Yöntemleri

ESBL üreten suşlarla gelişen enfeksiyonlarda suşların rutin antibiyogramlarla geniş spektrumlu sefalosporinlere duyarlı bulunması ve tedavinin buna göre düzenlenmesi tedavi başarısızlığına yol açar. Bu nedenle ESBL üretiminin saptanması, klinisyene tedavi seçeneği açısından karar vermede yol gösterici olacaktır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ESBL pozitif patojenlerin antibiyotik duyarlılık testleri için birliktelik sağlamak amacıyla 'Amerika Birleşik Devletleri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI])' önerileri temel alınmaktadır [180].

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında ESBL pozitifliğinin saptanması için 2 grup test yapılabilir. Fenotipik testler, klinik tanı laboratuvarlarında rutin olarak kullanılırken; genotipik testler esas olarak referans veya araştırma laboratuvarlarında kullanılır [181].

Fenotipik testler tarama ve doğrulama (konfirmasyon) olmak üzere 2 basamaktan oluşur. Taramada disk difüzyon veya dilüsyon metodu ile sefpodoksim (bu antibiyotik TEM, SHV ve CTX-M içeren tüm ESBL tipleri ile hidrolize olur), sefotaksim, seftazidim, seftriakson veya aztreonamdan bir veya daha fazlasının duyarlılığının azalması ESBL üretimini gösterebilir [3]. Tarama testinde disk difüzyon yöntemi ile inhibisyon zonunun daralması (sefpodoksim için ≤ 17 mm) veya dilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyonunun (MIC) artması (≥ 2 $\mu\text{g/ml}$) durumunda doğrulama testleri yapılmalıdır [1]. Birden fazla antimikrobiyal ajanın kullanılması tarama testi sensitivitesini artırır [180]. CLSI; *E. coli*, *K.*

pneumoniae, *K. oxytoca* ve *P. mirabilis*'te sadece klinik olarak anlamlı izolatlarda ESBL taranmasını önermiştir [180]. Doğrulama testi antibiyotik ile klavulanik asit arasındaki sinerjinin gösterilmesi esasına dayanır [169]. Klavulanik asit içeren kombinasyon disklerinin etrafındaki zon, içermeyen disklerin etrafındaki zondan 5 mm veya daha genişse, bakteri ESBL üretimi açısından pozitif kabul edilir [175]. Fenotipik doğrulama testleri pozitif çıkan tüm isolatlar MIC değerleri dikkate alınmadan tüm sefalosporinlere (sefamisin, sefoksitin, sefotetan dışında) ve aztreonama dirençli olarak bildirilmelidir [3].

Genotipik testler ise ESBL tiplerinin belirlenmesi amacıyla yapılır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile spesifik genlerin amplifikasyonu esasına dayanır. Bakteri içindeki spesifik ESBL enzim tipini belirleyerek epidemiyolojik çalışmalara yol göstermekle birlikte mikrobiyolojik örneklerde kültüre gerek kalmadan uygulanma ve düşük düzeyde olan direnci saptayabilme kolaylığı sağlar. TEM ve SHV tipi ESBL'lerin oluşumuna neden olan nokta mutasyonlarının çok çeşitli olması nedeniyle ek moleküler teknikler de kullanılmaktadır [181].

2.2.4. Epidemiyoloji

ESBL üreten *Enterobacteriaceae*'lar, başta hastane kaynaklı örnekler olmak üzere toplum kökenli enfeksiyonlarda da tüm dünyadan bildirilmiştir. Prevalans ülkeden ülkeye ve hastaneden hastaneye değişmektedir.

Enterobacteriaceae türleri arasında ESBL üretiminin oranı tüm dünyada hızla artmaktadır. Tigesiklin Değerlendirme ve Sürveyans Çalışması (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial; TEST) veritabanına göre ESBL üretim oranı *K. pneumoniae* izolatları arasında en fazladır. ESBL üretimi en çok Latin Amerika'da (%44) olup bunu Asya/Pasifik bölgesi (%22,4), Avrupa (%13,3) ve Kuzey Amerika (%7,5) izlemektedir [182]. TEST'in 2004-2010 yılları arası Doğu Avrupa'daki örneklerinin değerlendirilmesinde yine *K. pneumoniae* izolatları en fazladır. *K. pneumoniae* suşları arasında ESBL pozitifliğinde ilk sırada Bulgaristan (%53,8) bulunurken bunu Litvanya (%50,7), Polonya (%48,3) ve Hırvatistan (%47)

izlemektedir. Ancak sadece ESBL üretimi göz önüne alındığında en yüksek oran Bulgaristan (53,8) ve Türkiye'ye (30,9) aittir [183].

ESBL üreten Enterobacteriaceae ailesinde 2004-2007 yılları arasında 22 Avrupa ülkesinde 515 *K. pneumoniae* izolatında ve 794 *E. coli* izolatında ESBL üretim oranları sırayla %15,5 ve %9,8 dir. En çok ESBL üretimi olan ülke Yunanistan en az ESBL üretimi olan ülke ise Danimarka'dır [184].

Moleküler epidemiyoloji

Tüm dünyada CTX-M türü ESBL'nin prevalansında belirgin artma görülmektedir. CTX-M türü ESBL'lerin bazı spesifik tiplerinin prevalansı bir çok ülkede endemik özellik kazanmıştır. CTX-M1 İtalya'da, CTX-M9 ve CTX-M14 İspanya'da, CTX-M3 Polonya'da, CTX-M15 Amerika'da daha sık görülmektedir [1, 176]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2012 yılında yapılan bir çalışmada ESBL üreten 1000'den fazla *E. coli* ve *Klebsiella* suşunda "nükleik asit mikroarray tekniği" ile ESBL tipleri değerlendirilmiş ve en sık görülen türün CTX-M15 olduğu bulunmuştur [185].

Çocuklarda ESBL tip ve prevalansı ile ilgili çalışma sayısı sınırlıdır. ABD'de 2012 yılında yapılan bir çalışmada çocuklarda ESBL üreten Enterobacteriaceae'ların neden olduğu enfeksiyonlarda CTX-M türü (özellikle CTX-M15) enzimde artış saptanmıştır [177]. Özellikle spesifik *E. coli* klonu olan global epidemik sekans tip (ST) 131'in CTX-M enzim üretimiyle yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir [177, 186-188]. Ülkemizde de ESBL pozitif toplum kaynaklı ÜSE geçiren hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ESBL pozitif örneklerin %90,2'sinde CTX-M15 türü enzim saptanmıştır [189].

2.2.5. 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 [186]. Toplum kökenli ESBL pozitif enfeksiyonlar arasında özellikle ÜSE önemli bir yer tutar [187].

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 [1, 181, 190, 191].

ESBL pozitif bakterilerle gelişen toplum kaynaklı enfeksiyonlarda ise diyabet, tekrarlayan ÜSE, altta yatan renal patoloji, ileri yaş (60 yaş üzeri), 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 [1, 187, 189, 192-195].

Gastrointestinal sistemin ESBL üreten enterobakteriler için potansiyel bir kaynak olduğu kabul edilir. Bu bakterilerin toplumda sağlıklı insanlarda gaitada taşıyıcılık yüzdeleri önemli oranda yüksek bulunmuştur [181]. ESBL üreten patojenin hayvansal kaynaklardan insana besin zinciri yoluyla veya hastadan hastaya taşınması toplumda ESBL pozitif bakterilerin yayılmasına katkıda bulunabilir [196].

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 saptanmıştır [6-8, 197]. 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 [2, 9-12].

2.2.6. Kontrol Önlemleri, Korunma ve Tedavi

ESBL üreten Enterobacteriaceae suşları ve hastane enfeksiyonu etkeni olan diğer gram negatif organizmalar için önerilen hastane enfeksiyonu kontrolü uygulamaları genel olarak benzerdir. Enfeksiyon kontrolünde özellikle ESBL üreten organizmaların hastadan hastaya bulaşının önlenmesi temel hedef olmalıdır. Buna uygun olarak cansız çevrenin kolonizasyonu önlenmeli, sağlık personelinin eli ve medikal aletler ile olan bulaşın engellenmesi için azami özen gösterilmelidir [3, 181, 198].

ESBL üreten mikroorganizma ile kolonize olan hastalar gastrointestinal sistem (GİS) örnekleri özellikle de rektal sürüntü kültürleri ile belirlenebilir. ESBL ilişkili hastane enfeksiyonu gelişen hastaların önemli bir yüzdesinde daha önce GİS kolonizasyonu olduğu gösterilmiştir. Ancak ESBL üreten kommensal Enterobacteriaceae'ların tanısı zordur ve selektif kültür vasatlarına ihtiyaç duyulmaktadır [3, 181].

Enfeksiyon kontrolünde hastanede kullanılan antibiyotiklerin seçimi anahtar rol oynamaktadır. Özellikle 3. kuşak sefalosporin kullanımının kısıtlanması ile ESBL üreten organizmaların prevalansı azalmıştır. Kinolon direnç genleri ESBL genleri ile aynı mobil genetik elemanlar üzerinde taşındığından kinolon kullanımı ESBL pozitif suşların seleksiyonuna katkı sağlayabilir [181, 199].

Fekal florada kinolon dirençli E. coli izolasyonu açısından son 6 ay içinde kinolon kullanımını bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Üç günden uzun süren kullanımda kinolon dirençli E. coli izolasyon sıklığı artmaktadır. Sağlıklı kişilerde fekal floranın ESBL pozitif E. coli ile kolonizasyonu, herhangi bir risk faktörü olmasa da ESBL (+) enfeksiyonların artışına neden olabilir [200].

ESBL pozitif patojenlerle gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir. Özellikle uygun olmayan antibiyotik tedavisi, tedavi başarısızlığı ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu nedenle tedavi yaklaşımı oldukça önemlidir (Tablo 2.11) [3].

ESBL pozitif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik seçenekleri sınırlıdır. Bu enfeksiyonların etkenleri in vitro olarak duyarlı görünseler bile sefamisinler hariç diğer sefalosporinlerle tedavi sonuçları kötüdür. Ayrıca ESBL pozitif izolatlar yüksek oranda florokinolon veya aminoglikozidler gibi diğer antibiyotiklere de direnç gösterir [169].

ESBL pozitif patojenler ile gelişen hastalıklarda tedavi önerileri Tablo 2.11’de gösterilmiştir [3].

Tablo 2.11. ESBL üreten patojenlerde tedavi önerileri

| Enfeksiyon tipi | İlk tercih tedavi | İkinci tercih tedavi |
|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| ÜSE | Kinolon* | CAM |
| Bakteriyemi | Karbapenem | Kinolon* |
| Nozokomiyal pnömoni | Karbapenem | Kinolon* |
| İntraabdominal enfeksiyon | Karbapenem | Kinolon*(metronidazol ile) |
| Menenjit | Meropenem | Polimiksin B (intratekal) |

*patojen kinolona duyarlı ise

ESBL pozitif patojenlerle gelişen ciddi enfeksiyonlarda etkinliği kanıtlanmış tek ajan karbapenem ailesidir (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) [1, 201]. Çok merkezli, prospektif bir kohort çalışmasında K. pneumoniae bakteriyemisi olan 85 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tüm örneklerin meropenem veya imipeneme duyarlı olduğu, %71’inin gentamisine, %47’sinin piperasilin-

tazobaktama, %20'sinin siprofloksasine dirençli olduğu bakteriyeminin ilk 5 günlük döneminde karbapenem kullanımının düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [202].

ESBL üreten Enterobacteriaceae'da piperasilin/tazobaktama artmış direnç oranı bu ajanın olası terapötik faydasını sınırlandırmaktadır. Toplum kökenli ESBL üreten izolatların neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının etkin tedavisinde CAM akılda tutulmalıdır [181, 203].

ESBL pozitif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda sefamisinler hariç sefalosporinlerle tedavinin klinik sonuçları iyi değildir [169]. Sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) ESBL enzimleri ile hidrolize olmazlar. Bununla beraber ESBL üreten Enterobacteriaceae'lar bu ajanlara karşı porin kaybına bağlı ve eşlik eden AmpC β -laktamaz ekspresyonuna bağlı olarak dirençli olabilir. Klinik verilere göre ESBL ilişkili enfeksiyonların tedavisinde sefamisinlerin kullanımı sınırlıdır [181].

ESBL üreten organizmalar düşük veya yüksek seviyede kinolon direnci gelişimini sağlayan genetik materyalleri taşıyabilirler. ESBL pozitif enfeksiyonların ampirik tedavisinde kinolonların tercih edilmesi durumunda olası kinolon direnci nedeniyle tedavi başarısızlığı görülebilir [181]. Bu bulgular ile ilişkili olarak yapılan 2 geniş kapsamlı çalışmada, *K. pneumoniae* bakteriyemisinde kinolon ve karbapenemler karşılaştırılmıştır. Bir çalışmada karbapenemlerin kinolonlara göre daha etkili olduğu, diğer çalışmada ise etkinliklerinin benzer olduğu tespit edilmiştir [202, 204]. İdrarda çok yüksek ilaç konsantrasyonuna ulaşabildikleri için bakteriyeminin eşlik etmediği ÜSE'lerde florokinolonlarla tedavi göreceli olarak daha güvenilirdir [169].

Aminoglikozidler ESBL pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilirse de, ESBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabilir. Aminoglikozidlerin ÜSE dışında hastane enfeksiyonlarında ve ampirik tedavide tek başına kullanılmaları uygun değildir [205].

ESBL pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir diğer ajanlar: tigesiklin, polimiksin, fosfomisin, pivmesilinam, nitrofurantoin ve temosilindir. Ayrıca uygun bir sefalosporin ile β -laktamaz inhibitörlerinin kombinasyonu bu ajanların ESBL pozitif enfeksiyonların tedavisinde etkinliğini artırmaktadır [181, 206].

3. MATERYAL VE METOD

Bu vaka-kontrol çalışmasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 1 Ocak 2006-31 Aralık 2010 tarihleri arasında başta Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği olmak üzere polikliniklerde veya yataklı servislerde ESBL pozitif üriner enfeksiyon saptanan 1135 hasta içerisinde random olarak 158 hasta aşağıda belirtilen kriterlere göre seçilerek vaka grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubu olarak ise aynı tarihler aralığında, 3606 hasta içerisinde, vaka grubu ile aynı kriterleri taşıyan, yaş ve ÜSE etkeni benzer ancak ESBL negatif üremesi olan 162 hasta seçilmiştir.

Toplam 320 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri, retrospektif olarak dosya ve hastane sistemindeki bilgiler incelenerek elde edilmiştir. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Senatosu Etik Komisyonu'ndan onay alınmıştır (Başvuru no: 410.01-3071, onay tarihi: 26 Kasım 2010).

Dosya bilgileri bilgisayar ortamına aktararak toplanmış, hastalara ait kişisel bilgiler bu çalışmanın bilimsel amaçları dışında kullanılmamıştır.

Vaka grubuna, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından değerlendirilmiş idrar kültüründe $\geq 10^5$ CFU/mL ESBL pozitif E. coli veya Klebsiella türü bir bakteri üremesi olan 0-17 yaş grubundaki semptomatik ÜSE geçiren hastalar dahil edilmiştir. İdrar kültüründe kirlenme veya çoklu üreme rapor edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yatan hastalarda hastaneye yatıştan 72 saat geçtikten sonra alınan kültürlerde raporlanan üremeler hastane enfeksiyonu olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle yatan hastalarda, vaka ve kontrol grubuna yatışta ve yatıştan sonraki 72 saat içerisinde alınan idrar kültüründe üreme olan hastalar dahil edilmiştir. Farklı yıllarda tekrarlayan üremeleri olan hastaların bu üremeleri de toplamda 178 atak vaka ve 166 atak kontrol grubunda

olmak üzere incelenmiştir. Çalışmaya hastaların en fazla 3 idrar kültürü sonucu dahil edilmiştir.

Toplumda kazanılmış ESBL üreten bakterilerle gelişmiş ÜSE olan çocukların klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemek, toplumda kazanılmış ESBL pozitif ÜSE'si olan çocuklarda ESBL pozitif enfeksiyon açısından risk faktörleri olup olmadığını saptamak, ESBL pozitif vakaların klinik ve laboratuvar bulgularının ESBL negatif ÜSE'si olan çocuklardan farklı olup olmadığını araştırmak amacıyla vaka ve kontrol gruplarındaki çocukların aşağıdaki özellikleri belirlenmiştir;

- 1) Yaş (ay olarak) ve cinsiyet
- 2) Başvuru yakınmaları
- 3) Yakınmaların süresi
- 4) İdrar incelemesi ve mikroskopisi
- 5) İdrar kültüründe üreyen patojen
- 6) Kültürde üreyen patojenin antimikrobiyal ilaç duyarlılıkları
- 7) İdrar tetkiki ve kültürünün alınma yöntemi
- 8) Tam kan sayımı ve periferik yayma özellikleri
- 9) Radyolojik bulgular (USG, VCUG, DMSA)
- 10) Altta yatan hastalıklar
- 11) Son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon hastalıkları ve antibiyotik kullanma durumu
- 12) Son 3 ayda hastanede yatış hikayesi
- 13) Son 3 ay içinde damar içi kateter, diyaliz, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ünitesi ihtiyacı öyküsü
- 14) Son 1 yılda geçirilen ÜSE sayısı
- 15) Son 1 ay içinde cerrahi işlem durumu
- 16) Son 1 ay içinde üriner kateterizasyon durumu

17) Çalışmaya alındığı üreme nedeniyle yatış durumu ve süresi

18) Verilen antibiyotikler

Hastaların yaş grubu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre 0-11 ay, 12-59 ay, 60 ay ve üzeri olacak şekilde sınıflandırıldı [2].

Hastaların tam kan sayımı ve periferik yayma özellikleri değerlendirilirken aşağıdaki kriterler temel alındı [207];

Hemoglobinin 12 aylıktan küçük olan hastalarda 10.5 gr/dL, 12 ay ve üzerindeki hastalarda ise 11.5 gr/dl'nin altında bulunması anemi olarak kabul edildi.

Lökosit sayısının yenidoğanda $>19.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, bir aydan büyük ve 2 yaş altında $>17 \times 10^3/\mu\text{L}$, 2-6 yaş arasında $>15.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, 6 yaş üzerinde $>14.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması lökositoz olarak kabul edildi.

Hastaların periferik kanındaki polimorfonükleer lökosit (parçalı) ve lenfosit oranları ÜSE oldukları dönemde hazırlanmış olan periferik kan yaymalarının mikroskop altında incelenmesi veya Beckman-Coulter cihazındaki otomatik tam kan sayımlarının değerlendirilmesiyle belirlendi. Periferik yayma değerlendirmesinde 0-11 ay yaş grubunda %30'dan fazla parçalı, 12 ay ve üzerinde %50'den fazla parçalı bulunması periferik yaymada parçalı hakimiyeti olarak kabul edildi [207].

3.1. LABORATUVAR TETKİKLERİ

Tam kan sayımı, Hacettepe Üniversiteleri Hastaneleri Klinik Biyokimya Laboratuvarı'ndaki Beckman-Coulter (USA) cihazı kullanılarak yapıldı. İdrar incelemesi ve mikroskopisi, Hacettepe Üniversiteleri Hastaneleri Klinik Biyokimya Laboratuvarı'ndaki IQ 2000 otomatik cihazı ile yapıldı.

İdrar kültürü, Hacettepe Üniversiteleri Hastaneleri Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 10 mililitre (mL) idrar örneğinin kantitatif olarak kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekilmesiyle yapıldı. Otuz beş °C'de bir gecelik

inkübasyon sonrası 10.000 CFU/mL üzerinde bakteri üreyen kültürlerdeki bakteriler tanımlandı ve antibiyotik duyarlılık testleri (Crystal, BBL, Becton, Dickinson and Company, Sparks, USA) uygulandı. Disk difüzyon yöntemi kullanılarak bakterilerin antibiyotiklere (ampisilin, SAM, CAM, amikasin, gentamisin, sefiksim, sefepim, sefprozil, sefazolin, sefalotin, sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefepim, nitrofurantoin, TMP-SMZ, siprofloksasin, imipenem ve meropenem) in vitro duyarlılıkları saptandı. Antibiyotik duyarlılık testleri ve ESBL enzimlerinin tanımlanmasında CLSI'nın standartları esas alındı [180].

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

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile araştırıldı. ESBL pozitifliğini etkileyen risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

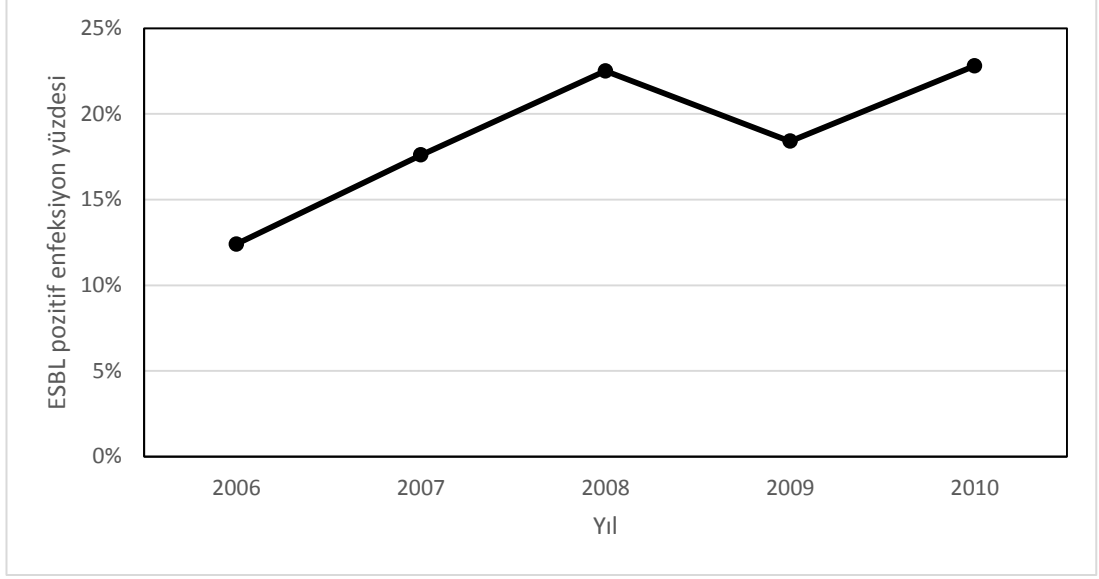
4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 1 Ocak 2006-31 Aralık 2010 tarihleri arasında başta Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği olmak üzere polikliniklerde veya yataklı servislerde toplum kaynaklı üriner enfeksiyon saptanan 4741 (1135 ESBL pozitif ve 3606 ESBL negatif) hastanın toplam 6254 ÜSE atağının yıllara ve ESBL pozitiflik durumuna göre dağılımı Tablo 4.1 ve şekil 4.1'de gösterilmiştir.

ÜSE olan vakaların genel olarak %18,8'i ESBL pozitif bir bakteri ile %81,2'si ESBL negatif bir patojen ile gelişmiştir (Tablo 4.1). 2006 yılı ESBL pozitif atak yüzdesi, diğer yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azdır. 2007 yılı ise 2008 ve 2010 yıllarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde azdır. Diğer yıllar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. 2008-2010 yılları arasında ESBL pozitif vakalarda belirgin bir artış saptanmamıştır.

Tablo 4.1. ESBL pozitif ve negatif ÜSE ataklarının yıllara göre dağılımı

| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | Toplam |
|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|
| ÜSE | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| ESBL pozitif | 146 (12,4) | 232 (17,6) | 315 (22,5) | 222 (18,4) | 262 (22,8) | 1177 (18,8) |
| ESBL negatif | 1034 (87,6) | 1085 (82,4) | 1087 (77,5) | 983 (81,6) | 888 (77,2) | 5077 (81,2) |
| Toplam | 1180 (100) | 1317 (100) | 1402 (100) | 1205 (100) | 1150 (100) | 6254 (100) |



Şekil 4.1. ESBL pozitif ÜSE'lerin yıllara göre yüzdeleri

Vaka-kontrol çalışması niteliğinde olan çalışmamıza bu 4741 hasta (6254 atak) içerisinde 158 ESBL pozitif hasta (178 atak) ve 162 ESBL negatif hasta (166 atak) dahil edilmiştir.

Atak sayısı temel alınarak 344 hastanın yaşları değerlendirildiğinde ESBL pozitif ÜSE'li gruptaki hastaların yaş ortalaması $5,2 \pm 4,27$ yıl (0 ay-15 yıl), ESBL negatif gruptaki hastaların yaş ortalaması $5,6 \pm 4,01$ yıl (0 ay-16,5 yıl) bulundu. ESBL pozitif grupta hastaların %23,2'si 0-11 ay, %29,7'si 12-59 ay ve %47,1'i 60 ay ve üzeri grupta iken, ESBL negatif grupta hastaların %15,7'si 0-11 ay, %29,5'u 12-59 ay, %54,8'i 60 ay ve üzeri gruptadır (Tablo 4.2). Hasta yaşları gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p=0,184$). Her iki grupta da 60 ay ve üzerindeki hastalar diğer yaş gruplarındaki hastalardan daha fazladır.

Üç yüz kırk dört hastanın cinsiyetleri incelendiğinde ESBL pozitif grupta vakaların %26,4'ü, ESBL negatif grupta vakaların %17,4'ü erkektir ($p=0,046$) (Tablo 4.2). Her iki grupta kızlar daha fazla bulunmuştur. Erkeklerde ESBL pozitifliğinin daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,046$).

Tablo 4.2. Hastaların yaş ve cinsiyet'e göre dağılımı

| Yaş ve Cinsiyet | ÜSE ATAK SAYISI | | | | |
|-----------------|----------------------|------|----------------------|------|----------|
| | ESBL pozitif (n=178) | | ESBL negatif (n=166) | | p değeri |
| | n | % | n | % | |
| Yaş (ay) | | | | | |
| 0-11 | 41 | 23,2 | 26 | 15,7 | 0,184 |
| 12-59 | 53 | 29,7 | 49 | 29,5 | |
| 60, + | 84 | 47,1 | 91 | 54,8 | |
| Cinsiyet | | | | | |
| Erkek | 47 | 26,4 | 29 | 17,4 | 0,046 |
| Kız | 131 | 73,6 | 137 | 82,6 | |

Hastaların semptom ve bulguları incelendiğinde ESBL pozitif grupta en sık görülenlerin ateş (%46), dizüri (%37,6), karın ağrısı (%29,2), huzursuzluk (%25,3), idrarda koku (%22,5), kusma (%17,4) ve iştahsızlık (%14); ESBL negatif grupta ise en sık görülenlerin ateş (%54,2), dizüri (%45,8), karın ağrısı (%27,7), kusma (%21,1), huzursuzluk (%15,1), iştahsızlık (%13,7) ve bulantı (%11,4) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3).

İdrarda koku ve huzursuzluk ESBL pozitif grupta istatistiksel olarak önemli şekilde daha fazla bulunmuştur (p=0,006 ve p=0,019).

Hematüri ise ESBL negatif grupta daha fazladır. Bu farklılık da istatistiksel olarak önemlidir (p=0,003).

Semptom ve bulgular hastaların yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 60 ay ve üzerinde ESBL pozitif olan grupta idrar kokusu daha fazla ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0,006), (Tablo 4.4). Beş yaş altı grupta idrar kokusu açısından fark bulunmamaktadır. Huzursuzluk şikayetinin yaş gruplarına göre ESBL pozitif ve ESBL negatif grup arasında (yaş gruplarına göre dağılımın çok değişken olması nedeniyle) farklılık göstermediği saptanmıştır. Hematüri şikayeti 60 aylık ve daha büyük ESBL negatif hastalarda daha fazla görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004). Beş yaş altı grupta hematüri şikayeti açısından fark bulunmamıştır.

Dizüri açısından ESBL pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel olarak fark yoksa da yaş gruplarına göre incelendiğinde ESBL negatif grupta 60 ay ve üzerinde dizüri şikayeti daha fazladır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,044) (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Hastaların semptom ve bulguları

| Semptomlar | ESBL pozitif (n=178) | | ESBL negatif (n=166) | | p değeri |
|----------------|----------------------|------|----------------------|------|----------|
| | n | % | n | % | |
| Ateş | 82 | 46 | 90 | 54,2 | 0,131 |
| Bulantı | 17 | 9,5 | 19 | 11,4 | 0,691 |
| Kusma | 31 | 17,4 | 35 | 21,1 | 0,388 |
| Dizüri | 67 | 37,6 | 76 | 45,8 | 0,137 |
| Hematüri | 3 | 1,7 | 16 | 9,6 | 0,003 |
| İdrarda koku | 40 | 22,5 | 18 | 10,8 | 0,006 |
| Karın ağrısı | 52 | 29,2 | 46 | 27,7 | 0,758 |
| Yan ağrısı | 9 | 5 | 18 | 10,8 | 0,073 |
| Huzursuzluk | 45 | 25,3 | 25 | 15,1 | 0,019 |
| İştahsızlık | 25 | 14 | 21 | 12,7 | 0,825 |
| Kilo alamama | 3 | 1,7 | 8 | 4,8 | 0,356 |
| Uzamış sarılık | 0 | 0 | 5 | 3 | - |

Tablo 4.4. ESBL pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren semptom ve bulguların yaş gruplarına göre dağılımı

| | ESBL pozitif | | | ESBL negatif | | | p değeri |
|--------------|--------------|----------|----------|--------------|----------|----------|---|
| | 0-11 ay | 12-59 ay | 60, + ay | 0-11 ay | 12-59 ay | 60, + ay | |
| Hematüri | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 15 | 1,000(0-11 ay) 0,480(12-59 ay) 0,004 (60 ay, +) |
| İdrarda koku | 2 | 14 | 24 | 0 | 8 | 10 | 0,518 (0-11 ay) 0,319 (12-59 ay) 0,006 (60 ay, +) |
| Huzursuzluk | 29 | 16 | 0 | 12 | 12 | 1 | 0,079 (0-11 ay) 0,673 (12-59 ay) 1,000(60 ay, +) |
| Dizüri | 6 | 23 | 38 | 1 | 20 | 55 | 0,304 (0-11 ay) 0,950 (12-59 ay) 0,044 (60 ay, +) |

Atak sayısı temel alınarak hastaların şikayetlerinin süresi karşılaştırıldığında ESBL pozitif grupta ortalama $3,64 \pm 2,7$ gün iken ESBL negatif grupta $2,8 \pm 1,97$ gün bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

ESBL pozitif ve negatif grupta semptom ve bulguların görülme sıklığı açısından farklılığa neden olan şikayetlerin başlama süresi Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

ESBL pozitif ve negatif grup arasında idrarda koku şikayetinin süresi açısından anlamlı farklılık yoktur ($p = 0,139$). Hematüri ve huzursuzluk süreleri ESBL pozitif grupta ESBL negatif gruba göre daha uzundur. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,047$ ve $p = 0,013$).

Tablo 4.5. ESBL pozitif ve negatif gruplarda semptom ve bulgu açısından farklılığa neden olan şikayetlerin başlama süresi

| | ESBL pozitif | | ESBL negatif | | p değeri |
|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|---------|----------|
| | Ortalama (en kısa-en uzun) | | Ortalama (en kısa-en uzun) | | |
| İdrarda koku | $4,3 \pm 3,12$ gün | 1-15 gün | $3,2 \pm 1,99$ gün | 1-7 gün | 0,139 |
| Hematüri | 5 ± 2 gün | 3-7 gün | $2,5 \pm 1,86$ gün | 1-7 gün | 0,047 |
| Huzursuzluk | $3 \pm 1,67$ gün | 1-8 gün | $2,1 \pm 0,88$ gün | 1-4 gün | 0,013 |

Hastaların idrar tetkiklerinin sonuçları değerlendirildiğinde mikroskopik incelemede ESBL pozitif grupta her sahada ortalama $145,6 \pm 266,8$ (ortanca 35) lökosit, ESBL negatif grupta her sahada $297,2 \pm 535$ (ortanca 89) lökosit saptandığı görülmektedir (Tablo 4.6). ESBL negatif grupta idrarda lökosit sayısı, ESBL pozitif gruptakinden yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak önemlidir ($p = 0,001$). İdrar incelemesinde nitrit pozitifliği ESBL pozitif grupta (%51,3) ve ESBL negatif grupta (%42,5) benzer oranlarda bulunmuştur ($p = 0,126$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. ESBL pozitif ve negatif ÜSE’lerde idrar incelemesi bulguları

| İdrar incelemesi | ESBL pozitif (n=172)* | | ESBL negatif (n=164)* | | p değeri |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| | ortalama \pm SS | ortanca-[en az-en çok] | ortalama \pm SS | ortanca-[en az-en çok] | |
| Mikroskopide lökosit sayısı | $145,6 \pm 266,8$ | 35[2-1955] | $297,2 \pm 535$ | 89[1-3485] | 0,001 |
| | ESBL pozitif (n=150)** | | ESBL negatif (n=146)** | | p değeri |
| | n | % | n | % | |
| Nitrit pozitifliği | 77 | 51,3 | 62 | 42,5 | 0,126 |

* ESBL pozitif grupta 6, negatif grupta 2 hastanın sonuçlarına ulaşamamıştır

**ESBL pozitif grupta 28, negatif grupta 20 hastanın sonuçlarına ulaşamamıştır

ESBL pozitif ve negatif ÜSE'li hastalarda idrar alma yöntemlerinin dağılımı Tablo 4.7'de gösterilmiştir. ESBL pozitif gruptaki hastaların %31,6'sından steril idrar torbası ile, %45,4'ünden steril idrar kabı ile (orta akım idrarı), %16,7'sinden üriner kateterizasyon ile, %4,6'sından SPA ile; ESBL negatif gruptaki hastaların %26,5'inden steril idrar torbası ile, %66,9'undan steril idrar kabı ile, %3,6'sından üriner kateterizasyon ile, %3'ünden SPA ile idrar kültürü alındığı belirlenmiştir. Her iki grupta da en çok orta akım idrarı ile idrar kültürü alınmıştır. ESBL pozitif grupta üriner kateterizasyon ve diğer yöntemler ESBL negatif gruba göre daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). ESBL negatif grupta orta akım idrarı ile idrar kültürü alınma yöntemi ESBL pozitif gruba göre daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Tablo 4.7. Hastalarda idrar alma yöntemlerinin dağılımı

| İdrar alma yöntemi | ESBL pozitif (n=174)* | | ESBL negatif (n=166) | |
|------------------------------|-----------------------|------|----------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Torba yöntemi | 55 | 31,6 | 44 | 26,5 |
| Orta akım idrarı | 79 | 45,4 | 111 | 66,9 |
| Üriner kateterizasyon | 29 | 16,7 | 6 | 3,6 |
| Diğer | 11 | 6,3 | 5 | 3 |
| SPA | 8 | 4,6 | 5 | 3 |
| Nefrostomi | 2 | 1,1 | 0 | 0 |
| Sistostomi | 1 | 0,6 | 0 | 0 |

*ESBL pozitif grupta 4 hastadan idrar örneği alınma yöntemi belirlenememiştir.

Her iki grupta da en sık saptanan patojen E. coli'dir. Mikroorganizma türlerine bakıldığında ESBL pozitif grupta E. coli %86,5, K. pneumoniae %13, K. oxytoca %0,5, ESBL negatif grupta ise E. coli %88,5, K. pneumoniae %9,6, K. oxytoca %1,9 oranında izole edilmiştir (Tablo 4.8). İzole edilen mikroorganizma türleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,358$).

Tablo 4.8. ESBL pozitif ve negatif ÜSE'lerde izole edilen mikroorganizmalar

| İzole edilen mikroorganizma türü | ESBL pozitif (n=178) | | ESBL negatif (n=166) | |
|----------------------------------|----------------------|------|----------------------|------|
| | n | % | n | % |
| E. coli | 154 | 86,5 | 147 | 88,5 |
| K. pneumoniae | 23 | 13 | 16 | 9,6 |
| K. oxytoca | 1 | 0,5 | 3 | 1,9 |

p=0,358

Çalışmaya aldığımız ESBL pozitif ÜSE'li vakalarda ampisiline %99,4, SAM'a %60,6, CAM'a %69,2, 1. kuşak sefalosporinlere %98,2, 2. kuşak sefalosporinlere %97,3, 3. kuşak sefalosporinlere %87 ve 4. kuşak sefalosporinlere %41,8 direnç saptanmıştır (Tablo 4.9, Şekil 4.2).

ESBL pozitif bakteriler amikasine %8, gentamisine %50,8, kinolonlara %51,2, nitrofurantoine %6,3 ve TMP-SMZ'ye %75 oranında dirençlidir (Tablo 4.9, Şekil 4.2). ESBL pozitif bakterilerde karbapenemlere (meropenem, imipenem ve ertapenem) direnç saptanmamıştır (Tablo 4.9, Şekil 4.2).

ESBL negatif ÜSE'li vakalarda ampisiline %67,3, SAM'a %18,9, CAM'a %19,3, 1. kuşak sefalosporinlere %15,4, 2. kuşak sefalosporinlere %2,6, 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere %1,2 direnç mevcuttur (Tablo 4.9). ESBL negatif bakteriler amikasine %0,6, gentamisine %3,7, kinolonlara %3,6, nitrofurantoine %3,9, TMP-SMZ'ye %42,9 dirençlidir, karbapenemlere direnç saptanmamıştır (Tablo 4.9, Şekil 4.2).

ESBL pozitif grupta aminoglikozidlere (amikasin ve gentamisin), kinolonlara, nitrofurantoine ve TMP-SMZ'ye direnç daha fazladır.

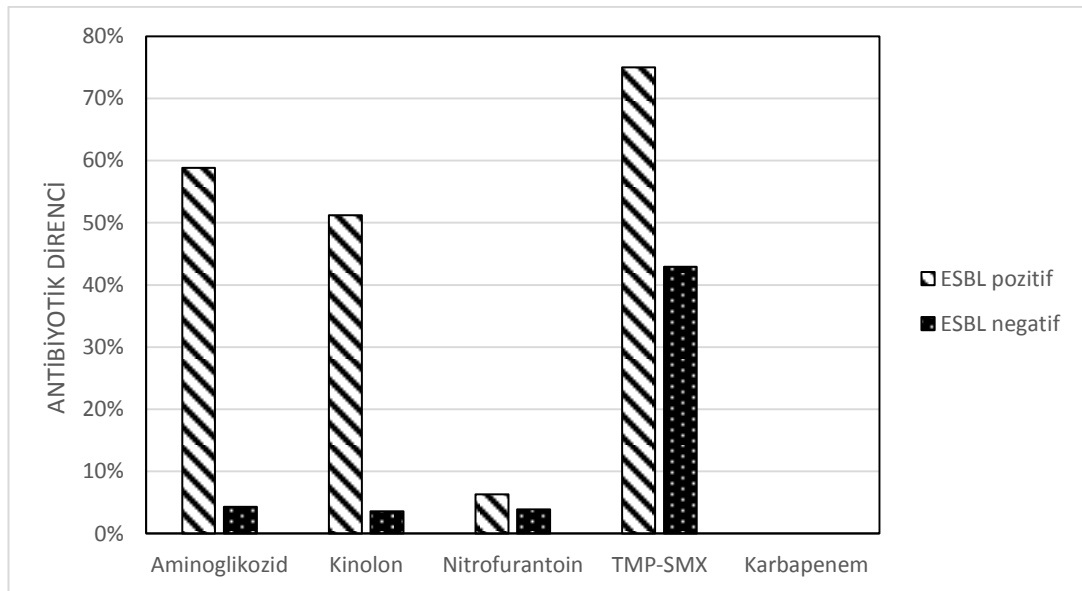
Tablo 4.9. ESBL pozitif ve negatif ÜSE etkenlerinin antibiyotiklere direnci

| ANTİBİYOTİK DİRENCİ | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|------|-----|------|--------------------------|------|-----|------|----------|--|
| Direnci vaka sayısı | ESBL pozitif (178 atak)* | | | | ESBL negatif (166 atak)* | | | | p değeri | |
| | n | % | x** | y*** | n | % | x** | y*** | | |
| Ampisilin | 166 | 99,4 | 11 | 1 | 95 | 67,3 | 25 | 46 | <0,001 | |
| SAM | 106 | 60,6 | 3 | 69 | 31 | 18,9 | 2 | 133 | <0,001 | |
| CAM | 106 | 69,2 | 2 | 70 | 32 | 19,3 | 0 | 134 | <0,001 | |
| Sefalosporinler | | | | | | | | | | |
| 1. kuşak | 166 | 98,2 | 9 | 3 | 24 | 15,4 | 11 | 131 | <0,001 | |
| 2. kuşak | 145 | 97,3 | 29 | 4 | 4 | 2,6 | 14 | 148 | <0,001 | |
| 3. kuşak | 154 | 87 | 1 | 23 | 2 | 1,2 | 1 | 163 | <0,001 | |
| 4. kuşak | 69 | 41,8 | 13 | 96 | 2 | 1,2 | 7 | 157 | <0,001 | |
| Aminoglikozid | | | | | | | | | | |
| Amikasin | 14 | 8 | 3 | 163 | 1 | 0,6 | 0 | 165 | <0,001 | |
| Gentamisin | 90 | 50,8 | 1 | 87 | 6 | 3,7 | 6 | 154 | <0,001 | |
| Kinolon | 64 | 51,2 | 53 | 61 | 5 | 3,6 | 28 | 133 | <0,001 | |
| Nitrofurantoin | 7 | 6,3 | 67 | 104 | 3 | 3,9 | 90 | 73 | 0,014 | |
| TMP-SMZ | 132 | 75 | 2 | 44 | 70 | 42,9 | 3 | 93 | <0,001 | |
| Karbapenem | - | - | - | - | - | - | - | - | *** | |

* n, x, y toplamı her bir grupta toplam atak sayısına eşittir.

** x; antibiyogramı çalışılmayan hasta sayısı

*** y; antibiyogramı hassas olan hasta sayısı



Şekil 4.2. ESBL pozitif ve negatif ÜSE etkenlerinde çeşitli antimikrobiyal ilaçlara belirlenen dirençler

ESBL pozitif grupta 151, ESBL negatif grupta 139 hastanın hemoglobin, beyaz küre ve periferik kan yayması verileri mevcuttu. Hastaların yaş gruplarına göre normal hemoglobin düzeylerinin alt sınırları değerlendirildiğinde ESBL pozitif grupta 57 hasta (%37,7), ESBL negatif grupta ise 36 hastada (%25,9) anemi saptanmıştır. Hastaların yaş gruplarına göre normal beyaz küre sayısı üst sınırları değerlendirildiğinde ESBL pozitif grupta 31 hastada (%20,5), ESBL negatif grupta 51 hastada (%36,7) lökositöz saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002) (Tablo 4.10).

Hastaların yaş gruplarına göre periferik yayma normal polimorfonükleer lökosit (parçalı) oranı üst sınırları değerlendirildiğinde ESBL pozitif grupta 75 hastada (%49,6), ESBL negatif grupta 101 hastada (%72,6), periferik yaymada polimorfonükleer lökosit hakimiyeti saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 4.10. ESBL pozitif ve negatif ÜSE’lerde hematolojik bulgular

| | ESBL pozitif (n=151) | | ESBL negatif (n=139) | | p değeri |
|---------------------------------------|----------------------|------|----------------------|------|----------|
| | n | % | n | % | |
| Anemi* | 57 | 37,7 | 36 | 25,9 | 0,031 |
| Lökositöz* | 31 | 20,5 | 51 | 36,7 | 0,002 |
| Periferik yayma parçalı oranı* | 75 | 49,6 | 101 | 72,6 | <0,001 |

* Yaşa göre anemi için alt sınır değeri, lökosit üst sınır değeri ve periferik yayma parçalı hakimiyeti için üst sınır değerleri açısından 207 no’lu kaynak temel alınmıştır.

Çalışmamızda ESBL pozitif ÜSE gelişimi açısından araştırılan olası risk faktörleri ile ilgili veriler Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Çalışmada altta yatan üriner sistem hastalığı (konjenital anatomik bozukluk, üriner sistem obstrüksiyonları, nörojen mesane, ürolitiazis, tekrarlayan ÜSE) bulunanların ESBL pozitif grupta (%81,4) ESBL negatif gruba göre (%44,6) daha fazla olduğu belirlenmiştir (p<0,001). Ek olarak hematolojik veya onkolojik malignite tanısı olması (ESBL pozitiflerde %8,4, ESBL negatiflerde %1,2), ÜSE için profilaktik antibiyotik kullanımı (ESBL pozitiflerde %35,4, ESBL negatiflerde %9), son 3 ayda geçirilmiş enfeksiyon hastalığı hikayesi (ESBL pozitiflerde %69,1, ESBL negatiflerde %28,4), son 3 ayda ÜSE profilaksisi dışında herhangi bir nedenle antibiyotik kullanımı

(ESBL pozitiflerde %70,6, ESBL negatiflerde %27,7), son 3 ayda herhangi bir nedenle hastaneye yatış hikayesi (ESBL pozitiflerde %33,7, ESBL negatiflerde %6,6), son 1 ayda cerrahi işlem hikayesi (ESBL pozitiflerde %13,5, ESBL negatiflerde %3) ve son 1 ayda üriner kateterizasyon uygulanması öyküsü (ESBL pozitiflerde %25,4, ESBL negatiflerde %6) ESBL pozitif grupta, ESBL negatif gruba göre daha fazladır. Tüm bu gözlemlenen farklar, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (hematolojik veya onkolojik hastalık için $p=0,004$, diğerleri için $p=0,001$ veya $p<0,001$) (Tablo 4.11).

Son 3 ayda hastanede yatan hastaların yatış süresi ESBL pozitif grupta (ortalama $13,9\pm 15,7$ gün, [2-85 gün], ortanca 9 gün) ESBL negatif gruba (ortalama $9,0\pm 8,3$ gün, [1-30 gün], ortanca 7 gün) göre daha uzun bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,350$).

Son 1 ayda üriner kateterizasyon uygulanması ESBL pozitif ve negatif gruplar içerisinde temiz aralıklı kateterizasyon yapanlar çıkarıldığında yine ESBL pozitif grupta (21 hasta, %11,7) üriner kateterizasyon uygulanması ESBL negatif gruba (4 hasta, %2,4) göre daha fazladır. Bu fark yine istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,044$).

Son 3 ayda ESBL pozitif grupta 4, ESBL negatif grupta 2 hastaya vasküler kateter takılmıştır. Vaka ve kontrol gruplarında son 3 ayda diyalize giren hasta bulunmamaktadır. Son 3 ayda ESBL pozitif grupta 1 hasta dışında mekanik ventilatöre bağlanan hasta bulunmamaktadır. Son 3 ayda ESBL pozitif ve ESBL negatif grupta birer hastanın yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olmuştur. Vaka sayılarının az olması veya hiç vaka olmaması nedeniyle son 3 ayda vasküler kateter takılmasının, diyalize girmenin, mekanik ventilatöre bağlanmanın, yoğun bakım ünitesinde bulunmanın risk oluşturdukları yönünde bir veriye ulaşılamamıştır.

Tablo 4.11. ESBL pozitif ÜSE’lerde araştırılan olası risk faktörleri

| Risk faktörleri | ESBL (+) (n=178) | | ESBL (-) (n=166) | | p değeri |
|--|------------------|------|------------------|------|----------|
| | n | % | n | % | |
| Altta yatan üriner sistem hastalığı | | | | | |
| Var | 145 | 81,4 | 74 | 44,6 | <0,001 |
| Yok | 33 | 18,6 | 92 | 55,4 | |
| Hematolojik veya onkolojik hastalık | | | | | |
| Var | 15 | 8,4 | 2 | 1,2 | 0,004 |
| Yok | 163 | 91,5 | 164 | 98,8 | |
| Supresyon tedavisi | | | | | |
| Alıyor | 63 | 35,4 | 15 | 9 | <0,001 |
| Almıyor | 115 | 64,6 | 151 | 91 | |
| Son 3 ayda enfeksiyon hastalığı | | | | | |
| Üriner enfeksiyon | 113 | 63,5 | 33 | 20 | <0,001 |
| Diğer | 10 | 5,6 | 14 | 8,4 | |
| Yok | 55 | 30,9 | 119 | 71,6 | |
| Son 3 ayda antibiyotik kullanımı | | | | | |
| Var | 125 | 70,6 | 46 | 27,7 | <0,001 |
| Yok | 53 | 29,4 | 120 | 72,3 | |
| Son 3 ayda hastanede yatış | | | | | |
| Var | 60 | 33,7 | 11 | 6,6 | <0,001 |
| Yok | 118 | 66,3 | 155 | 93,4 | |
| Son 1 ayda cerrahi işlem | | | | | |
| Var | 24 | 13,5 | 5 | 3 | 0,001 |
| Yok | 154 | 86,5 | 161 | 97 | |
| Son 1 ayda üriner kateterizasyon | | | | | |
| Var | 45 | 25,4 | 10 | 6 | <0,001 |
| Yok | 133 | 74,6 | 156 | 94 | |

Çalışmamızda ESBL pozitif ÜSE gelişimi açısından araştırılan olası risk faktörleri ile ilgili veriler Tablo 4.11’de gösterilmiş ve değerlendirilen bu olası risk faktörleri ESBL pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tablo 4.12’de ESBL pozitif ÜSE’lerde regresyon sonucuna göre belirlenen risk faktörleri gösterilmiştir. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda çalışmamızda altta yatan üriner sistem hastalığı, ÜSE için profilaktik antibiyotik kullanma ve son 3 ay içinde hastanede yatış hikayesi ESBL pozitif ÜSE gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (Tablo 4.12).

ESBL pozitif ÜSE geçirme riskinin altta yatan bir üriner sistem hastalığı olması durumunda 2,22 kat ($p=0,013$), profilaktik antibiyotik kullanma durumunda

2,71 kat ($p=0,01$) ve son 3 ay içinde hastanede yatma durumunda 3,35 kat ($p=0,006$) arttığı belirlenmiştir (Tablo 4.12).

Hematolojik veya onkolojik hastalık varlığı, son 3 ayda üriner enfeksiyon geçirme, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, son bir ayda cerrahi işlem yapılması, son bir ayda üriner kateterizasyon yapılması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasına rağmen lojistik regresyon analizine göre risk faktörü olarak saptanmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. ESBL pozitif ÜSE'lerde risk faktörleri*

| Risk Faktörleri | OR** | Güven Aralığı (%95) | p değeri |
|-------------------------------------|-------|---------------------|--------------|
| Altta yatan üriner sistem hastalığı | 2,22 | 1,18-4,18 | 0,013 |
| Supresyon tedavisi | 2,71 | 1,27-5,78 | 0,01 |
| Son 3 ayda hastanede yatış | 3,35 | 1,4-8 | 0,006 |
| Hematolojik veya onkolojik hastalık | 2,55 | 0,41-15,79 | 0,312 |
| Son 3 ayda üriner enfeksiyon | 0,487 | 0,04-5,49 | 0,561 |
| Son 3 ayda antibiyotik kullanımı | 10,27 | 0,92-114 | 0,058 |
| Son 1 ayda cerrahi işlem | 1,63 | 0,4-6,55 | 0,487 |
| Son 1 ayda üriner kateterizasyon | 1,28 | 0,46-3,58 | 0,633 |

* Anlamlı p değerleri kalın punto ile gösterilmiştir

**OR: odds ratio

ESBL pozitif ve negatif ÜSE'li hastalarda profilaktik antibiyotik kullanma nedenlerine bakıldığında VUR ve üriner obstrüksiyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,426$ ve $p=0,853$) (Tablo 4.13). Tekrarlayan ÜSE nedeniyle profilaktik antibiyotik kullanma ESBL pozitif grupta (%84,1) ESBL negatif gruba (%53,3) göre daha fazladır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,016$).

Tablo 4.13. ESBL pozitif ve negatif ÜSE'li hastalarda profilaktik antibiyotik kullanma nedenleri

| | ESBL pozitif (n=63) | | ESBL negatif (n=15) | | p değeri |
|----------------------|---------------------|------|---------------------|------|----------|
| | n | % | n | % | |
| VUR | 35 | 55,6 | 6 | 40 | 0,426 |
| Tekrarlayan ÜSE | 53 | 84,1 | 8 | 53,3 | 0,016 |
| Üriner obstrüksiyon* | 21 | 33,3 | 6 | 40 | 0,853 |

*hidronefroz, hidroüreteronefroz, UPB obstrüksiyonu

Çalışmadaki ESBL pozitif ÜSE tanısı alan hastaların %81,4'ünün, ESBL negatif ÜSE tanısı alan hastaların %44,6'sının altta yatan bir üriner sistem hastalığı bulunmaktadır (Tablo 4.11.). Altta yatan üriner sistem hastalıkları açısından her iki grup arasında üriner sistem obstrüksiyonları ESBL pozitif grupta daha fazladır (Tablo 4.14.). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,018).

Altta yatan üriner sistem hastalıkları arasında her iki grupta da tekrarlayan ÜSE en yüksek oranlarda bulunmuştur (Tablo 4.14.). Son bir yılda geçirilen ÜSE sayısına bakıldığında ESBL pozitif grupta (n=178) ortalama 3,8 iken, ESBL negatif grupta (n=161) 2,2'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Hastalar işeme disfonksiyonu açısından karşılaştırıldığında ESBL pozitif grupta 65 hastada (%41,1), ESBL negatif grupta ise 17 hastada (%10,5) saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,03).

ESBL pozitif grupta 40 hastada (%25,3), ESBL negatif grupta ise 21 hastada (%13) enürezis şikayeti mevcut olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,302).

Tablo 4.14. ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların altta yatan üriner sistem hastalıklarına göre dağılımı

| Altta yatan hastalıklar | ESBL pozitif (n=145) | | ESBL negatif (n=74) | | p değeri |
|---|----------------------|------|---------------------|------|----------|
| | n | % | n | % | |
| Konjenital anatomik bozukluk* | 19 | 13,1 | 6 | 8,1 | 0,389 |
| Üriner sistem obstrüksiyonları** | 60 | 41,4 | 18 | 24,3 | 0,018 |
| Nörojen mesane | 24 | 16,6 | 6 | 8,1 | 0,131 |
| Ürolitiazis | 15 | 10,3 | 6 | 8,1 | 0,748 |
| Böbrek yetmezliği | 1 | 0,7 | 2 | 2,7 | 0,260 |
| Tekrarlayan ÜSE | 104 | 71,7 | 47 | 63,5 | 0,081 |

* böbrekte atrofi veya hipoplazi, atnalı böbrek, tek böbrek

**hidronefroz, hidroüreteronefroz, UPB obstrüksiyonu

ESBL pozitif ÜSE tanısı alan hastalarda son 3 ayda antibiyotik kullanımı, ESBL negatiflere göre daha fazladır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.11). Ancak hangi antibiyotiğin bu farkı oluşturduğu kullanılan antibiyotik çeşitlerinin fazlalığı ve bazı antibiyotiklerin az sayıda hasta tarafından kullanılması nedeniyle istatistiksel olarak gösterilememiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. ESBL pozitif ve negatif ÜSE’li hastaların son 3 ayda kullandıkları antibiyotikler

| Kullanılan antibiyotik | ESBL pozitif (n=125) | | ESBL negatif (n=46) | |
|-----------------------------------|----------------------|------|---------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Tedavi | | | | |
| Geniş spektrumlu penisilin (GSP)* | 5 | 4 | 13 | 29,5 |
| 2. kuşak sefalosporin | 5 | 4 | 0 | 0 |
| 3. kuşak sefalosporin | 67 | 53,6 | 24 | 54,5 |
| TMP-SMZ | 6 | 4,8 | 2 | 4,5 |
| Kinolon | 2 | 1,6 | 0 | 0 |
| Aminoglikozid | 18 | 14,4 | 2 | 4,5 |
| Karbapenem | 11 | 8,8 | 0 | 0 |
| Diğer** | 2 | 1,6 | 1 | 2,3 |
| Aminoglikozid + Karbapenem | 2 | 1,6 | 0 | 0 |
| Aminoglikozid + GSP* | 6 | 4,8 | 2 | 4,5 |
| GSP*+ Diğer | 1 | 0,8 | 0 | 0 |

* amoksisilin, ampisilin, CAM

** klaritromisin, nitrofurantoin, metronidazol, vankomisin

ESBL pozitif ÜSE tanısı alan hastalarda ÜSE’nin önlenmesi için profilaktik antibiyotik kullanımı, ESBL negatiflere göre daha fazladır ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.11). Ancak hangi antibiyotiğin bu farkı oluşturduğu bazı antibiyotiklerin hiç kullanılmaması ve antibiyotik grup sayısının fazla olması nedeniyle istatistiksel olarak gösterilememiştir (Tablo 4.16). Çalışma dahilinde toplam 78 hasta ÜSE için profilaktik antibiyotik kullanmıştır. Her iki grupta da en çok kullanılan profilaktik antibiyotik TMP-SMZ’dir. Hastaların ne kadar süredir profilaksi aldığına dair bilgiye ulaşılamamıştır.

Tablo 4.16. ESBL pozitif ve negatif ÜSE'li hastalarda profilakside kullanılmış olan antibiyotikler

| Antibiyotikler | ESBL pozitif (n=63) | | ESBL negatif (n=15) | |
|-----------------------|---------------------|------|---------------------|------|
| | n | % | n | % |
| GSP | 9 | 14,2 | 0 | 0 |
| TMP-SMZ | 37 | 58,7 | 10 | 66,6 |
| Nitrofurantoin | 14 | 22,2 | 5 | 33,3 |
| 2. kuşak sefalosporin | 2 | 0,0 | 0 | 0 |
| 3. kuşak sefalosporin | 1 | 0,0 | 0 | 0 |

Son 3 ayda hastaneye yatanların yatış nedenlerine göre dağılımı Tablo 4.17'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yatış nedenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,204). ESBL pozitif grupta en sık üriner problemler nedeniyle yatış yapılmışken, ESBL negatif grupta en sık üriner problem dışı nedenlerle yatış yapılmıştır.

Tablo 4.17. ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan ve son 3 ayda hastaneye yatırılan hastaların yatış nedenlerine göre dağılımı

| Son 3 ayda hastaneye yatış nedenleri | ESBL pozitif (n=60) | | ESBL negatif (n=11) | |
|--------------------------------------|---------------------|------|---------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Üriner nedenler | 35 | | 4 | |
| GÜS cerrahisi | 18 | 58,3 | 3 | 36,3 |
| ÜSE | 17 | | 1 | |
| Diğer * | 25 | 41,7 | 7 | 63,7 |

*diğer nedenler; indirekt hiperbilirubinemi, prematürite, diğer enfeksiyonlar, kemoterapi almak, intravenöz ilaç almak ve genitoüriner sistem dışı operasyonlardır

ESBL pozitif grupta 24 hastaya son 1 ayda cerrahi işlem yapılmışken, ESBL negatif grupta 5 hastaya son bir ayda cerrahi işlem uygulanmıştır. Her iki grupta da üriner sistemle ilgili cerrahilerin daha fazla olduğu saptanmıştır. Hasta sayısı yeterli olmadığı için son 1 ayda uygulanmış olan hangi cerrahi işlemlerin ESBL pozitif ÜSE riskini arttırabileceği ile ilgili istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 4.18. ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların son 1 ayda yapılan cerrahi işlem durumuna göre dağılımı

| Son 1 ayda yapılan cerrahi işlem | ESBL pozitif (n=24) | | ESBL negatif (n=5) | |
|----------------------------------|---------------------|----|--------------------|----|
| | n | % | n | % |
| Üriner Sistem Cerrahisi | 18 | 75 | 3 | 60 |
| Diğer* | 6 | 25 | 2 | 40 |

*diğer; nissen funduplikasyonu/gastrostomi açılması, postspinal stabilizasyon, strabismus operasyonu, port takılması, ventriküloperitoneal şant takılması, over kist eksizyonu, uterin abse drenajı

ESBL pozitif grupta 168 hastanın, ESBL negatif grupta ise 118 hastanın USG sonuçlarına ulaşılmıştır (Tablo 4.19). ESBL pozitif hastaların %51,2'sinin, ESBL negatif hastaların %67,8'inin USG'si normal bulunmuştur. ESBL pozitif grupta USG'de anormal bulgusu olanlar ESBL negatif gruba göre daha fazladır (ESBL pozitif grupta %48,8, ESBL negatif grupta %32,2) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005). Her iki grupta da USG bulgusu olarak toplayıcı sistem mesane-anomalisi en fazla sıklıkta saptanmıştır (Tablo 4.19.).

Tablo 4.19. Hastaların USG bulguları

| USG bulguları | ESBL pozitif (n=168) | | ESBL negatif (n=118) | |
|---|----------------------|------|----------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Normal olanlar | 86 | 51,2 | 80 | 67,8 |
| Anormal bulgusu olanlar | 82 | 48,8 | 38 | 32,2 |
| 1.Böbreğin konjenital malformasyonları* | 2 | 1,2 | 2 | 1,7 |
| 2.Böbrekle ilgili enfeksiyon** | 2 | 1,2 | 4 | 3,4 |
| 3.Mesane/üreterle ilgili enfeksiyon*** | 2 | 1,2 | 5 | 4,2 |
| 4.Toplayıcı sistem/mesane anomalisi**** | 51 | 30,4 | 18 | 15,3 |
| 5.Ürolitiazis | 10 | 6 | 6 | 5,1 |
| 6.Diğer***** | 5 | 3 | 1 | 0,8 |
| 7. 2 ve 4 | 3 | 1,8 | 0 | 0 |
| 8. 1 ve 4 | 7 | 4,2 | 2 | 1,7 |

* ektopik böbrek, soliter böbrek, böbrekte agenezi/hipoplazi, rotasyon anomalisi, çift böbrek, at nalı böbrek
** piyelonefrit, enfeksiyonla ilişkili parankim ekojenite artışı
*** sistit, trabekülasyon artışı
**** hidronefroz, hidroüteronefroz, UPB obstrüksiyonu, ekstrofia vezika, çift üreter
***** GÜS tümörleri, nefrektomi, medüller nefrokalsinozis

ESBL pozitif ve negatif grupta VCUG'si olan hastaların bulguları Tablo 4.20'de gösterilmiştir. ESBL pozitif grupta 109 hastanın, ESBL negatif grupta ise 42 hastanın VCUG sonucuna ulaşılmıştır. VCUG sonucuna göre ESBL pozitif grupta 55 hastada (%50,5) VUR saptanmazken, 29 hastada (%26,6) Evre I-III VUR, 25 hastada (%22,9) Evre IV-V VUR saptanmıştır. ESBL negatif grupta ise 42 hastaya VCUG yapılmış olup bunlardan 23'ünde (%54,8) VUR saptanmazken, 14'ünde (%33,3) Evre I-III VUR, 5 hastada da (%11,9) Evre IV-V VUR saptanmıştır. Vaka ve kontrol gruplarında VUR bulunmama, Evre I-III VUR ve Evre IV-V VUR saptanma oranları istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p=0,294$).

Tablo 4.20. Hastaların VCUG bulguları

| VCUG bulguları | ESBL pozitif (n=109) | | ESBL negatif (n=42) | |
|----------------|----------------------|------|---------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Normal | 55 | 50,5 | 23 | 54,8 |
| Evre I-III VUR | 29 | 26,6 | 14 | 33,3 |
| Evre IV-V VUR | 25 | 22,9 | 5 | 11,9 |

ESBL pozitif hastaların %70'inin, ESBL negatif hastaların %35'inin DMSA'sı bulunmaktaydı. ESBL pozitif gruptaki hastaların %62,7'sinin, ESBL negatif gruptakilerden %68,9'unun DMSA'sı normaldir (Tablo 4.21).

Her iki grup arasında DMSA bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,509$).

Tablo 4.21. Hastaların DMSA bulguları

| DMSA bulguları | ESBL pozitif (n=126) | | ESBL negatif (n=58) | |
|---------------------------------|----------------------|------|---------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Normal | 79 | 62,7 | 40 | 68,9 |
| Anormal | 47 | 37,3 | 18 | 31,1 |
| Hipoaktif alan-parankim hasarı* | 32 | 25,4 | 12 | 20,9 |
| Renal skar* | 8 | 6,3 | 4 | 6,8 |
| Diğer** | 7 | 5,6 | 2 | 3,4 |

* tek veya çift taraflı

** nonfonksiyone, nonvizüalize, agenezik, atrofik, pelvikaliektazik böbrek

ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin dağılımı Tablo 4.22’de gösterilmiştir. Genel olarak çalışmada antibiyotik verilen ESBL pozitif gruptaki hastaların %8,5’ine 3. kuşak sefalosporinlerin, %32,6’sına karbapenemlerin, %33,1’ine aminoglikozidlerin, %7,3’üne karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonunun, %13,5’ine diğer antibiyotiklerin, %5’ine de diğer kombinasyonların verildiği belirlenmiştir. ESBL negatif gruptaki hastaların çok büyük bir kısmının (%88,5) tedavisinde 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı görülmüştür (p<0,001) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların tedavisinde uygulanan antibiyotikler

| Antibiyotikler | ESBL pozitif (n=178) | | ESBL negatif (n=164)* | |
|---|----------------------|------|-----------------------|------|
| | n | % | n | % |
| 3. kuşak SS** | 15 | 8,5 | 145 | 88,5 |
| Karbapenemler | 58 | 32,6 | - | - |
| Aminoglikozidler | 59 | 33,1 | 3 | 1,9 |
| Karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonu | 13 | 7,3 | - | - |
| Diğer antibiyotikler | 24 | 13,5 | 6 | 3,6 |
| Kinolonlar | 13 | 7,3 | 1 | 0,0 |
| Nitrofurantoin | 8 | 4,5 | 1 | 0,0 |
| TMP-SMZ | 3 | 1,7 | 1 | 0,0 |
| 2. kuşak SS** | 0 | - | 3 | 1,8 |
| Diğer kombinasyonlar | 9 | 5 | 10 | 6 |
| Ampisilin ve gentamisin | 0 | - | 5 | 3 |
| Aminoglikozid ve 3. kuşak SS** | 2 | 1,1 | 1 | 0,6 |
| Kinolon ve 3. kuşak SS** | 2 | 1,1 | 0 | - |
| Karbapenem ve 3. kuşak SS** | 2 | 1,1 | 0 | - |
| Karbapenem ve TMP-SMZ | 1 | 0,5 | 0 | - |
| Aminoglikozid ve 4. kuşak SS** | 1 | 0,5 | 0 | - |
| 3. kuşak SS**ve flukonazol | 0 | - | 1 | 0,6 |
| 3. kuşak SS**ve vankomisin | 0 | - | 1 | 0,6 |
| 3. kuşak SS** ve 2. kuşak SS** | 1 | 0,5 | 2 | 1,2 |

* ESBL negatif grupta 2 hastanın kullandığı antibiyotik türü öğrenilememiştir.

** SS; sefalosporin

Çalışmamızda idrar kültüründe ESBL pozitif E. coli üreyen hastalara çoğunlukla aminoglikozidlerin (%35,7) ve karbapenemlerin (%33,8); ESBL pozitif Klebsiella türleri üreyenlere ise ilk sırada karbapenemlerin (%25) ve

karbapenem/aminoglikozid kombinasyonunun (%25), ikinci sırada aminoglikozidlerin (%16,6) ve diğer kombinasyonların (%16,6) verildiği belirlendi (Tablo 4.23). ESBL negatif E. coli ve Klebsiella türlerinde 3. kuşak sefalosporinlerin ilk tercih olarak ve ESBL pozitif gruba göre daha yüksek oranda (E. coli için %89,1, Klebsiella türleri için %73,7) kullanıldığı saptandı. Karbapenemler, karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonlarının ESBL negatif grupta tercih edilmediği görüldü (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastalarda üreyen mikroorganizmalara göre verilen antibiyotiklerin dağılımı

| Antibiyotikler | Üreyen mikroorganizma | | | | | | | |
|--|-----------------------|------|-------------------|------|----------------------|------|-------------------|------|
| | ESBL pozitif (n=178) | | | | ESBL negatif (n=166) | | | |
| | E. coli (n=154) | | Klebsiella (n=24) | | E. coli (n=147) | | Klebsiella (n=19) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 3. kuşak SS | 14 | 9 | 1 | 4,3 | 131 | 89,1 | 14 | 73,7 |
| Karbapenem | 52 | | 6 | | | | - | |
| Aminoglikozid | 55 | 33,8 | 4 | 25 | - | - | 2 | - |
| Karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonu | 7 | 35,7 | 6 | 16,6 | 3 | 2 | - | 10,5 |
| Diğer antibiyotikler | 21 | 4,5 | 3 | 25 | - | - | 1 | - |
| Diğer kombinasyonlar | 5 | 13,7 | 4 | 12,5 | 5 | 3,5 | 2 | 5,3 |
| | | 3,3 | | 16,6 | 8 | 5,4 | | 10,5 |

ESBL pozitif grupta 91 hastaya (%51,1), ESBL negatif grupta ise 28 hastaya (%16,9) yatırılarak tedavi verilmiştir (Tablo 4.24). İki grup arasında yatırılarak tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların yatış durumuna göre dağılımı

| Yatış | ESBL pozitif (n=178) | | ESBL negatif (n=166) | | p değeri |
|-------|----------------------|------|----------------------|------|----------|
| | n | % | n | % | |
| var | 91 | 51,1 | 28 | 16,9 | <0,001 |
| yok | 87 | 48,9 | 138 | 83,1 | |

ESBL pozitif ve ESBL negatif gruptaki hastaların hastanede yatış süreleri karşılaştırıldığında ESBL pozitif gruptaki hastaların hastanede daha uzun süre yattığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,044) (Tablo 4.25).

Her iki grubun hastanede verilen tedavi süresi açısından karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,111) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. ESBL pozitif ve negatif ÜSE tanısı alan hastaların yatış süresi ve tedavi süresine göre dağılımı

| | ESBL pozitif (n=91) | | ESBL negatif (n=28) | | p değeri |
|----------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|----------|
| | Ortalama | (SS)* (en kısa-en uzun) | Ortalama | (SS)* (en kısa-en uzun) | |
| Yatış süresi | 13 gün | (13,4) (2-115 gün) | 12 gün | (18,1) (2-100 gün) | 0,044 |
| Tedavi süresi | 8,7 gün | (2,65) (2-15 gün) | 8,0 gün | (3,0) (1-10 gün) | 0,111 |

*SS; standardart sapma

Yatarak tedavi uygulanan hastaların yatış tanısına göre dağılımına bakıldığında 119 hastadan %70'inin sadece ÜSE tanısıyla yatırıldığı görülmüştür (Tablo 4.26). Her iki grupta da en sık yatış nedeni ÜSE'dir. ESBL negatif grupta ÜSE ve primer hastalık nedeniyle yatış ESBL pozitif grupla karşılaştırıldığında daha fazla ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,006).

Tablo 4.26. Yatarak tedavi uygulanan ESBL pozitif ve negatif ÜSE'li hastaların yatış tanıları

| Yatış tanısı | ESBL pozitif (n=91) | | ESBL negatif (n=28) | |
|----------------------------------|---------------------|-----|---------------------|------|
| | n | % | n | % |
| ÜSE | 70 | 77 | 13 | 46,5 |
| ÜSE ve cerrahi | 10 | 11 | 4 | 14,3 |
| ÜSE ve primer hastalık* | 6 | 6,5 | 9 | 32,2 |
| ÜSE ve diğer enfeksiyon** | 5 | 5,5 | 2 | 7 |

* hematolojik veya onkolojik malignite nedeniyle kemoterapi almak için, metabolik kriz tedavisi için, juguler kateter takılması için, araç dışı trafik kazası nedeniyle

** nötropenik ateş, menenjit, sepsis

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında toplumdan kazanılmış ESBL üreten bakterilerin neden olduğu ÜSE'nin de aralarında bulunduğu hastalıklarla ilgili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır [2, 9-12, 197]. Çalışmamız bu konuda literatüre katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

Hastanemizde 1 Ocak 2006-31 Aralık 2010 tarihleri arasındaki 5 yıllık dönemde başta Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği olmak üzere polikliniklerde veya yataklı servislerde saptanan toplum kökenli ESBL pozitif ÜSE vaka oranları 2006 yılında %12,4, 2007 yılında %17,6, 2008 yılında %22,5, 2009 yılında %18,4, 2010 yılında %22,8 bulunmuştur. 2013 yılında yayınlanan TEST'in sonuçlarına göre 2004-2010 yıllarında Doğu Avrupa'da 42 merkezde, %25'i idrar olmak üzere vücut sıvılarında üretilen 10.295 gram negatif bakteri arasında ESBL üretimi E. coli'de %15,3, K. pneumoniae'de %39,3 bulunmuştur [183]. Bu çalışmada Türkiye'de izole edilen gram negatif suşlarda ESBL üretimi %30,9 olup, ülkemiz Doğu Avrupa'da ESBL pozitifliğinin en yüksek olduğu ülke olarak belirlenmiştir. Bu da ESBL pozitif bakteri enfeksiyonları ile ilgili çalışmaların ülkemiz koşullarında özellikle gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ESBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu ÜSE erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p=0,046$). Ulaşabildiğimiz literatürde çocuklarda cinsiyet açısından farklılık bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Erişkinlerde yapılan iki çalışmada ise erkek cinsiyeti ESBL pozitif ÜSE'li vakalarda risk faktörü olarak belirlenmiştir [192, 208].

Literatürde ESBL pozitif bakterilerle gelişen ÜSE'li çocuk vakaların semptom ve bulgularının ESBL negatif bakteriler ile gelişen ÜSE'li çocuk vakaların semptom ve bulgularından farklı olmadığı bildirilmektedir [2, 9-11]. Çalışmamızda ESBL pozitif gruptaki hastalarda idrarda koku ve huzursuzluk

yakınmalarının daha fazla ($p=0,006$ ve $p=0,019$), hematürinin ise daha az ($p=0,003$) saptanmış olması literatür verilerinden farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 5 yaş ve üzerindeki ESBL pozitif hastalarda idrarda koku yakınmasının daha fazla olduğu ($p=0,006$), huzursuzluk yakınmasının yaş gruplarına göre farklılık göstermediği, ESBL negatif ÜSE'li 5 yaş ve üzerindeki hastalarda ise hematürinin daha fazla ($p=0,004$) görüldüğü belirlenmiştir. ESBL pozitif ve negatif hastalarda dizüri yakınması benzer oranlarda olmakla birlikte 5 yaş ve üzerindeki ESBL negatif ÜSE'li hastalarda dizürinin daha fazla ($p=0,044$) olduğu da saptanmıştır.

Bu bulgular ESBL pozitif ÜSE'li 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda, ESBL negatif ÜSE'li 5 yaş ve üzerindeki çocuklarla karşılaştırıldığında idrar kokusunun daha fazla, hematüri ve dizürinin daha az görüldüğünü ortaya koymaktadır.

ESBL pozitif bakteriler ile gelişen ÜSE'si olan vakalarla, ESBL negatif bakterilerle gelişen ÜSE'si olan vakaların tanı konulduğu sıradaki semptom süreleri bazı çalışmalarda karşılaştırılmış, hem çocuk hem de erişkin hastalarda ESBL pozitif ve negatif gruplar arasında semptom süreleri açısından farklılık olmadığı rapor edilmiştir [12, 209].

Çalışmamızda genel olarak ESBL pozitif hastaların semptom sürelerinin daha uzun olduğu ($p<0,001$), huzursuzluk ve hematürinin de daha uzun süreyle ($p=0,047$ ve $p=0,013$) mevcut bulunduğu saptanmıştır.

Çalışmamız ESBL pozitif ÜSE'li çocukların idrarlarındaki lökosit sayısının daha az ($p=0,001$) olduğunu, idrarda nitrit pozitifliğinin ise ESBL negatif gruptaki çocuklardan farklı olmadığını göstermiştir. Literatürde 2013 yılında İsrail'de Dayan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ESBL pozitif bakterilerle gelişen ÜSE'si olan çocuk vakaların idrar tetkiklerinde lökosit sayılarının ve nitrit pozitifliğinin ESBL negatif vakalarınkinden farklı olmadığı bildirilmiştir [9].

Çalışmamızda ESBL pozitif vakaların semptom süresinin daha uzun ve idrarlarındaki lökosit sayılarının daha az bulunmuş olması ESBL pozitif bakterilerin üriner sistemde oluşturduğu enflamasyonun şiddetinin, ESBL negatif

bakterilerin üriner sistemde oluşturduğu enflamasyonun şiddetinden daha az olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda idrar kültürü alma yöntemlerine bakıldığında ESBL pozitif grupta invaziv girişim gerektiren idrar kültürü alma yöntemleri ESBL negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu durumun vaka grubunda altta yatan üriner sistem hastalığının daha fazla olmasından veya bu gruptaki hastaların orta akım idrarı verememesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda her iki grupta da en sık izole edilen mikroorganizma *E. coli*'dir. ESBL pozitif grupta *E. coli* 154 hastada (%86,5), *K. pneumoniae* 23 hastada (%13) ve *K. oxytoca* 1 hastada (%0,5) saptanmıştır. İzole edilen mikroorganizma türleri arasında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın aksine literatürde ÜSE'li çocuk serilerde ESBL üreten grupta klebsiella türleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur [2, 9, 192, 210]. Araştırmacılar klebsiella türlerinde ESBL'lerin daha yaygın bulunmasının, antibiyotik direncinin (ESBL üretiminin) plazmidler yoluyla klebsiella türlerine daha kolay aktarılabilmesinin, klebsiella türlerinin deride ve cansız yüzeylerde diğer enterik bakterilere göre daha uzun süre canlı kalabilmelerinin bu sonuca yol açtığını bildirmişlerdir [211].

E. coli ve klebsiella türlerinde ESBL pozitifliği toplumdan topluma ve aynı toplumda zaman içerisinde farklılık gösterebilmektedir [183]. Topaloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2010 yılında yayınlanan çalışmada 2004-2006 yılları arasında toplum kaynaklı ESBL pozitif ÜSE'si olan 155 vaka ve yaş ve cinsiyet açısından birebir eşleştirilmiş ESBL negatif 155 hasta değerlendirilmiştir. İzole edilen ESBL pozitif bakteriler arasında *E. coli* vaka grubunda 100 hastada (%64,5), kontrol grubunda 132 hastada (%85,2), klebsiella türleri ise vaka grubunda 55 hastada (%35,5), kontrol grubunda 23 hastada (%14,8) saptanmıştır. Bu çalışmada ESBL pozitif vakalarda klebsiella türleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olmakla birlikte çalışmamızda bakteri türleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak hastanemizden yapılmış olan her iki

çalışmada ülkemizde E. coli suşlarında ESBL pozitifliğinin yüksek düzeylerde olduğunu ortaya koymaktadır.

Hastalarımız hematolojik bulgular açısından değerlendirildiğinde vaka grubunda daha fazla hastada anemi saptanmıştır (p=0,031). 2014 yılında Nai-Chia ve arkadaşları tarafından çocuklarda yapılan çalışmada toplum kökenli ESBL pozitif ÜSE'li 104 vaka ve ESBL negatif 208 kontrol grubu değerlendirilmiş, çalışmamızın aksine iki grup arasında hemoglobin ortalaması açısından farklılık saptanmamıştır (p=0,316). Çalışmamızdaki bu bulgunun vaka grubunun altta yatan kronik hastalıklarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak hastalarda anemi etiolojisine yönelik ayrıntılı değerlendirme yapılmamış olması kesin bir sonuca varmamızı engellemiştir. [12].

ESBL pozitif hastalarımızda lökosit ve periferik yaymada polimorfonükleer lökosit hakimiyeti daha düşük oranlarda (p=0,002 ve p<0,001) bulunmuştur. Literatürde ise birkaç ÜSE'li vaka serisinde ortalama lökosit sayısı ESBL pozitif grupta daha düşük oranlarda bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır [9, 11, 12]. Dotis ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada ESBL pozitif vaka grubunda ortalama lökosit sayısı ESBL negatif gruba göre daha azdır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,045) [197]. Bu çalışmalardan birinde periferik yaymada polimorfonükleer lökosit hakimiyeti açısından karşılaştırma yapılmış ancak istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır [12]. Çalışmamızda ESBL pozitif hastalarda lökosit ve periferik yaymada polimorfonükleer lökosit hakimiyetinin daha düşük bulunmuş olması ESBL pozitif bakterilerin üriner sistemde yol açtıkları enfeksiyonların sistemik enflamatuvar yanıtları güçlü bir şekilde uyaramadığını düşündürmektedir.

Hastalarımızın üriner sistem USG'leri değerlendirildiğinde vaka grubunda anormal bulgular istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır (p=0,005). Vaka grubunda topalayıcı sistem/mesane anomalisi kontrol grubuna göre belirgin oranda daha fazladır. Çalışmamızdakine benzer şekilde ÜSE'li çocuklarda yapılmış olan bir çalışmada da ESBL pozitif vakalarda USG'de anormal bulgu saptanma oranında (%32) yükseklik istatistiksel olarak önemli bulunmuştur [9].

Çalışmamızda her iki grup arasında VCUG ve DMSA bulguları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,294$ ve $p=0,509$). Dotis ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı bir çalışmada ESBL pozitif ve negatif vakaların VCUG’de anormal bulgu saptanma açısından farklılık göstermediği bildirilmiştir ($p=0,38$) ve bu çalışma sonuçları çalışmamızinkine benzerlik göstermektedir [197]. Ancak Megged’in çocuklarda yaptığı yakın zamandaki bir çalışmada ESBL pozitif vakalarda VCUG’un daha yüksek oranda anormal bulgular ortaya koyduğu belirlenmiştir ($p=0,001$) [11]. Dotis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DMSA’da anormal bulgu (skar) saptanma oranları gruplar arasında farklı bulunmuştur ($p=0,0013$). Bu çalışmada ESBL pozitif vakalarda daha fazla skar saptanmış olması çalışmamız sonucundan farklılık göstermektedir [197].

Çalışmamızda ESBL pozitif enfeksiyonlar açısından olası risk faktörleri değerlendirildiğinde ESBL negatif gruba göre;

- 1) Altta yatan üriner sistem hastalığı ($p<0,001$)
- 2) ÜSE’nin önlenmesi için profilaktik antibiyotik kullanımı ($p<0,001$)
- 3) Son 3 ayda herhangi bir nedenle hastaneye yatış hikayesi ($p<0,001$)
- 4) Son 3 ayda üriner enfeksiyon geçirme ($p<0,001$)
- 5) Son 3 ayda antibiyotik kullanımı ($p<0,001$)
- 6) Son 1 ayda üriner kateterizasyon uygulanması ($p<0,001$)
- 7) Son 1 ayda cerrahi işlem yapılması ($p=0,001$)
- 8) Hematolojik veya onkololojik malignite varlığı ($p=0,004$)

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gruplar arasındaki bu farklılıkların gerçekte risk faktörü oluşturup oluşturmadıkları lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon analizi sonucunda altta yatan üriner sistem hastalığı, ÜSE için profilaktik antibiyotik kullanma ve son 3 ay içinde hastanede yatış hikayesi ESBL pozitif ÜSE gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda ESBL pozitif grupta altta yatan üriner sistem hastalığı %81,4 oranında iken ESBL negatif grupta %44,6 oranında bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi altta yatan bir üriner sistem hastalığının (konjenital anatomik bozukluk, üriner sistem obstrüksiyonları, nörojen mesane, ürolitiazis, böbrek yetmezliği, tekrarlayan ÜSE) ESBL pozitif ÜSE gelişme riskini 2,22 kat arttırdığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde Dotis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada altta yatan hastalık (renal anomali) varlığında ESBL pozitif ÜSE gelişme riski 3,5 kat ($p=0,0007$), Topaloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise altta yatan hastalık varlığında ESBL pozitif ÜSE gelişme riskinin 6,6 kat ($p=0,000$) arttığı belirlenmiştir [2, 197].

Çalışmamızda profilaktik antibiyotik kullanımı ESBL pozitif grupta %35,4, ESBL negatif grupta %9 oranında bulunmuştur. Lojistik regresyon analizine göre profilaktik antibiyotik kullanılması durumunda ESBL pozitif ÜSE gelişme riskinin 2,71 kat ($p=0,01$) arttığı görülmüştür. Profilaktik antibiyotik kullanımı ESBL pozitif ÜSE gelişmesi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmişse de riski hangi antibiyotik türünün veya türlerinin oluşturduğu saptanamamıştır. Literatürde çocuk hastalarda yapılan ve profilaktik antibiyotik kullanımını ESBL pozitif üriner enfeksiyon için risk faktörü olarak saptayan çalışmaların bir kısmında çalışmamızdakine benzer şekilde hangi antibiyotiğin veya antibiyotiklerin ESBL pozitif enfeksiyon riski yarattığı saptanamamış bazı yayınlarda ise profilaktik sefalosporin kullanımı risk faktörü olarak belirlenmiştir [9, 197].

Son 3 ayda hastanede yatış hikayesi ESBL pozitif grupta %33,7 iken ESBL negatif grupta %6,6 oranında bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi son 3 ay içinde hastanede yatmanın ESBL pozitif ÜSE gelişme riskini 3,35 kat ($p=0,006$) arttırdığını ortaya koymuştur. Çalışmamızdakine benzer şekilde son 3 ay içinde hastanede yatma birçok çalışmada ESBL pozitif ÜSE için risk faktörü olarak belirlenmiştir [2, 9, 192, 194, 212].

Çalışmamızda hematolojik veya onkolojik hastalık varlığı, son 3 ayda üriner enfeksiyon geçirme, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, son bir ayda cerrahi işlem yapılması, son bir ayda üriner kateterizasyon yapılması gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasına rağmen lojistik regresyon analizine göre risk faktörü olarak saptanmamıştır. Ancak çalışmamızdan farklı olarak benzer çalışmalarda bu faktörlerden bir veya daha fazlası ESBL pozitif ÜSE için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir [11, 192, 209, 212].

Çalışmamızda son 3 ayda üriner enfeksiyon geçirme oranı ESBL pozitif grupta %69,1 iken ESBL negatif grupta %28,4 bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgu literatür ile uyumludur [9].

Son 3 ayda ÜSE profilaksisi dışında herhangi bir nedenle antibiyotik kullanımı ESBL pozitif grupta %70,6 iken ESBL negatif grupta %27,7 bulunmuştur ($p<0,001$). ESBL pozitif ÜSE’de son 3 ayda antibiyotik kullanımı literatürdeki çocuk ve erişkin vaka serilerinin sonuçlarına benzer şekilde vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur [2, 11, 12, 192, 194]. Özellikle beta-laktam antibiyotik kullanımının ESBL pozitifliğine yol açtığı bilindiğinden son 3 ay içinde antibiyotik kullanılmasının ESBL pozitifliğini arttırması beklenen bir sonuçtur.

Son 1 ayda üriner kateterizasyon uygulanması öyküsü ESBL pozitif grupta %25,4, ESBL negatif grupta %6 oranında bulunmuştur. Literatürde çocuk serilerde benzer karşılaştırma bulunmamaktadır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda benzer şekilde vaka grubunda son 1 ayda üriner kateterizasyon uygulanması öyküsü istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur [194, 208, 209, 212].

Son bir ayda cerrahi işlem öyküsü ESBL pozitif grupta 24 hastada (%13,5), ESBL negatif grupta 5 hastada (%3) bulunmuştur. Her iki grupta da üriner sistemle ilgili cerrahilerin daha fazla olduğu saptanmıştır. Vaka grubunda son 1 ayda cerrahi işlem öyküsü istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p=0,001$). Literatürdeki erişkin ve çocuk vaka serilerinde son bir ayda cerrahi işlem yapılması gruplar arasında farklılık görülmemesi, çalışma sonucumuzu bu bakımdan farklı kılmaktadır [10, 12, 208].

Hematolojik veya onkolojik malignite varlığı vaka grubunda 15 hastada (%8,4), kontrol grubunda 2 hastada (%1,2) saptanmıştır. Her iki grup arasındaki

farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Ancak benzer karşılaştırma literatürde bulunmamaktadır. Farklılığın bu hastalarda altta yatan hastalık nedeniyle hem sekonder immün yetmezliğe bağlı enfeksiyon sıklığının artmış olması (dolayısıyla son 3 ayda enfeksiyon sayısının daha fazla olması) hem de kanser kemoterapisi nedeniyle hastaneye yatış sayısının daha fazla olmasıyla açıklanabileceği düşünülmüştür.

Hastanede yatış durumu ve yatış süresine bakıldığında vaka grubunda 91 hastaya (%51,1), kontrol grubunda 28 hastaya (%16,9) yatırılarak tedavi verilmiştir. Yatan hastalarda verilen tedavi süresi gruplar arası farklılık göstermezken, hastanede yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p=0,044$) ve bu bulgu literatürdeki çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarla benzer bulunmuştur [9, 11, 12, 197, 208, 209]. ESBL pozitif ÜSE'li hastaların tedavi dışında tetkikler ve cerrahi işlemler nedeniyle de hastanede yatırılmış olmalarının bu sonuca yol açtığı düşünülmüştür.

ESBL pozitif hastalarımızda antibiyotik dirençleri; amikasin için %8, gentamisin için %50,8, kinolonlar için %51,2, nitrofurantoin için %6,3, TMP-SMZ için %75 olarak bulunmuştur. Hem ESBL pozitif hem ESBL negatif grupta karbapenem direnci saptanmamıştır.

Kızılca ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan İstanbul'da çocuklarda toplum kökenli ÜSE'de risk faktörlerini araştıran çalışmasında ESBL pozitif mikroorganizmalarda; aminoglikozidlere direnç %39,9, kinolonlara direnç %47,3, nitrofurantoine direnç %18,2 ve TMP-SMZ'e direnç %83,1 oranlarında bulunmuştur [10].

Topaloğlu ve arkadaşlarının 2004-2006 yılları arasında hastanemizde yaptığı çalışmada ESBL pozitif mikroorganizmalarda belirlenen antibiyotik dirençleri; aminoglikozidler için %21,3, kinolonlar için %32,9, TMP-SMZ için %63,8'dir. Bu veriler çalışmamız ile karşılaştırıldığında hastanemizde izole edilen ESBL pozitif bakterilerde aminoglikozidler ve kinolonlara karşı direncin arttığını düşündürmektedir. Literatürde benzer şekilde 2006-2010 yıllarında Tayvan'da

çocuklarda yapılan bir çalışmada izlem süreci boyunca siprofloksasin direncinin yıllar içinde anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (p=0,006) [12].

Çalışmamızda ESBL pozitif ÜSE'lerin tedavisinde karbapenemler %32,6, aminoglikozidler %33,1, karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonu %7,3, kinolonlar %7,3, nitrofurantoin %4,5, TMP-SMZ %1,7 oranında kullanılmıştır. Beta laktam antibiyotikler ise kombinasyonlarla birlikte %12,8 oranında tercih edilmiştir. Aminoglikozidlerin yüksek oranda kullanılma nedeninin amikazine direncin düşük (%8) olması nedeniyle özellikle ayaktan tedavide amikasinin tercih edilmesi olduğu düşünülmüştür.

Hastanemizde daha önce yapılmış çalışmada ise ESBL pozitif ÜSE'lerde en sık sefalosporinlerin (%31,9) ardından sırasıyla karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonu (%23,4), aminoglikozid (%19,2) ve karbapenemlerin (%8,5) kullanıldığı görülmüştür [2]. Bu sonuçlar hastanemizde hekimlerin ESBL pozitif ÜSE tedavisinde giderek daha doğru antibiyotik seçimi yaptıklarını, sefalosporin kullanımının azaldığını göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan ESBL pozitif ve negatif ÜSE'li hastaların yaş gruplarının benzer olduğu, her iki grupta da 5 yaş ve üzeri hastaların daha fazla olduğu saptanmıştır.
2. Hastaların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında her iki grupta da kız cinsiyet daha fazla oranda bulunmuştur. ESBL pozitif grupta erkek cinsiyet ESBL negatif gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,046$).
3. ESBL pozitif hastalarda idrarda koku ve huzursuzluk şikayeti istatistiksel olarak önemli şekilde daha fazla bulunmuştur ($p=0,006$ ve $p=0,019$). ESBL negatif grupta ise hematüri daha fazladır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$).
4. Hastaların yaş gruplarına göre semptom ve bulguları değerlendirildiğinde ESBL pozitif 60 ay üzeri hastalarda idrar kokusu daha fazladır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$).

ESBL negatif 60 ay ve üzeri hastalarda hematüri şikayeti istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p=0,004$).

Dizüri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoksa da yaş gruplarına göre ESBL negatif grupta 60 ay ve üzerinde dizüri şikayeti fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,044$).
5. ESBL pozitif vakalarda semptom süresi daha uzun bulunmuştur ($p<0,001$).

6. Her iki grup arasında semptom ve bulgu açısından farklılığa neden olan idrarda koku, hematüri ve huzursuzluk şikayetlerinin başlama süresine bakıldığında ESBL pozitif grupta hematüri ve huzursuzluk ESBL negatif gruba göre anlamlı olacak şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0,047$ ve $p=0,013$).
7. Hastaların idrar incelemesinde mikroskopide lökosit sayısı ESBL negatif grupta daha fazla bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Her iki grup arasında idrarda nitrit pozitifliği açısından anlamlı farklılık yoktur ($p=0,126$).
8. İdrar kültürü alma yöntemi açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da en fazla orta akım yöntemi ile idrar alınmıştır. ESBL pozitif grupta invaziv girişim gerektiren idrar kültürü alma yöntemleri (üretral kateterizasyon, suprapubik aspirasyon) ESBL negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p<0,001$).
9. Her iki grupta da en fazla izole edilen mikroorganizma E. coli'dir. İzole edilen mikroorganizma türleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,358$).
10. ESBL pozitif ÜSE etkenleri; amikasine %8, gentamisine %50,8, kinolonlara %51,2, nitrofurantoine %6,3 ve TMP-SMZ'ye %75 oranında dirençli bulunmuştur. ESBL negatif ÜSE etkenleri ise; amikasine %0,6, gentamisine %3,7, kinolonlara %3,6, nitrofurantoine %3,9 ve TMP-SMZ'ye %42,9 oranında dirençli bulunmuştur. ESBL pozitif grupta aminoglikozidlere (amikasin ve gentamisin), kinolonlara, nitrofurantoine ve TMP-SMZ'ye direnç daha fazladır.
11. Her iki grup hematolojik bulgular açısından değerlendirildiğinde ESBL pozitif grupta ESBL negatif gruba göre daha fazla anemik vaka bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,031$). ESBL negatif grupta ise lökositoz ve periferik yaymada polimorfonükleer

lökosit hakimiyeti daha fazladır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$ ve $p<0,001$).

12. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda çalışmamızda altta yatan üriner sistem hastalığı, ÜSE için profilaktik antibiyotik kullanma ve son 3 ay içinde hastanede yatış hikayesi ESBL pozitif ÜSE gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

ESBL pozitif ÜSE geçirme riskinin altta yatan bir üriner sistem hastalığı olması durumunda 2,22 kat ($p=0,013$), profilaktik antibiyotik kullanma durumunda 2,71 kat ($p=0,01$) ve son 3 ay içinde hastanede yatma durumunda 3,35 kat ($p=0,006$) arttığı belirlenmiştir.

Hematolojik veya onkolojik hastalık varlığı, son 3 ayda üriner enfeksiyon geçirme, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, son bir ayda cerrahi işlem yapılması, son bir ayda üriner kateterizasyon yapılması gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasına rağmen lojistik regresyon analizine göre risk faktörü olarak saptanmamıştır.

13. Son 3 ayda herhangi bir nedenle hastanede yatan hastalarda yatış süresi ESBL pozitif grupta daha uzun bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,350$).

14. ESBL pozitif grupta 168 hastanın, ESBL negatif grupta ise 118 hastanın USG sonuçlarına ulaşılmıştır. ESBL pozitif grubun %51,2'sinin, ESBL negatif grubun %67,8'inin USG'si normal bulunmuştur. ESBL pozitif grupta USG'de anormal bulgusu olanlar ESBL negatif gruba göre daha fazladır (ESBL pozitif grupta %48,8, ESBL negatif grupta %32,2) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). Her iki grupta da USG bulgusu olarak toplayıcı sistem mesane-anomalisi en sık bulunmuştur.

15. ESBL pozitif grupta 109 hastanın, ESBL negatif grupta ise 42 hastanın VCUG sonucuna ulaşılmıştır. VCUG sonucuna göre ESBL pozitif grupta 55 hastada (%50,5) VUR saptanmazken, 29 hastada (%26,6) Evre I-III VUR, 25 hastada (%22,9) Evre IV-V VUR saptanmıştır. ESBL negatif grupta ise 42 hastaya VCUG yapılmış olup bunlardan 23'ünde (%54,8) VUR saptanmazken, 14'ünde (%33,3) Evre I-III VUR, 5 hastada da (%11,9) Evre IV-V VUR saptanmıştır. Vaka ve kontrol gruplarında VUR bulunmama, Evre I-III VUR ve Evre IV-V VUR saptanma oranları istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p=0,294$).

16. ESBL pozitif gruptan %70'inin, ESBL negatif gruptan %35'inin DMSA'sı mevcuttur. Bu hastalardan ESBL pozitif gruptaki hastaların %62,7'sinin, ESBL negatif gruptakilerden %69,7'sinin DMSA'sı normaldir.

Her iki grup arasında DMSA bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,509$).

17. Genel olarak çalışmada antibiyotik verilen ESBL pozitif gruptaki hastaların %8,5'una 3. kuşak sefalosporinlerin, %32,6'sına karbapenemlerin, %33,1'ine aminoglikozidlerin, %7,3'üne karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonunun, %13,5'ine diğer antibiyotiklerin, %5'ine de diğer kombinasyonların verildiği belirlenmiştir. ESBL negatif gruptaki hastaların çok büyük bir kısmının (%88,5) tedavisinde 3. kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı görülmüştür. İdrar kültüründe ESBL pozitif E. coli üreyen hastalara çoğunlukla aminoglikozidlerin (%35,7) ve karbapenemlerin (%33,8); ESBL pozitif klebsiella türleri üreyenlere ise ilk sırada karbapenemlerin (%25) ve karbapenem/aminoglikozid kombinasyonunun (%25), ikinci sırada aminoglikozidlerin (%16,6) ve diğer kombinasyonların (%16,6) verildiği belirlenmiştir. ESBL negatif E. coli ve klebsiella türlerinde 3. kuşak sefalosporinlerin ilk tercih olarak ve ESBL pozitif gruba göre daha yüksek oranda (E. coli için %89,1, Klebsiella türleri için %73,7) kullanıldığı saptanmıştır. Karbapenemler,

karbapenem ve aminoglikozid kombinasyonlarının ESBL negatif grupta tercih edilmediği görülmüştür.

18. ESBL pozitif grupta 91 hastaya (%51,1), ESBL negatif grupta ise 28 hastaya (%16,9) yatırılarak tedavi verilmiştir. İki grup arasında yatış durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).
19. ESBL pozitif ve ESBL negatif gruptaki hastaların yatış süresi karşılaştırıldığında ESBL pozitif grup hastanede daha uzun süre yatmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,044$). Hastanede verilen tedavi süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,111$).
20. ÜSE'si olan çocuk hastalar değerlendirilirken ESBL pozitif hastaların klinik özelliklerinin farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Altta yatan üriner sistem hastalığı olan, profilaktik antibiyotik kullanan ve son 3 ayda hastanede yatan çocuklarda antibiyotik seçimi artmış ESBL pozitif enfeksiyon riski dikkate alınarak yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Pitout J.D., Laupland K.B., Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*, 2008; 8(3): 159-66.
2. Topaloglu, R., Er İ., Doğan B. G., et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5): 919-25.
3. Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4): 657-86.
4. Cohen-Nahum K., Saidel-Odes L., Riesenberk K., Schlaeffer F., Borer A. Urinary tract infections caused by multi-drug resistant *Proteus mirabilis*: Risk factors and clinical outcomes. *Infection* 2010; 38(1): 41-6.
5. Lee S.Y., 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; 27(11): 1226-32.
6. Zaoutis T.E., Goyal M., Chu J. H., et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005; 115(4): 942-9.
7. Kuo K.C., Shen Y.H., Hwang K.P. Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40(3): 248-54.
8. Kim Y.K., Pai H., Lee H. J., et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(5): 1481-91.

9. Dayan N., Dabbah H., Weissman I., Aga I., Even L., Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study. *J Pediatr* 2013; 163(5): 1417-21.
10. Kizilca O., Siraneci R., Yilmaz A., Hatipoglu N., Ozturk E., Kiyak A. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int* 2012; 54(6): 858-62.
11. Megged O. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(9): 1583-7
12. Fan N.C., Chen H. H., Chen C. L., et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47(5): 399-405
13. Hoberman A., Chao H. P., Keller D.M., Hickey R., Davis H. W., Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123(1): 17-23.
14. Zorc J.J., Levine D. A., Platt S. L., et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005; 116(3): 644-8.
15. Shaikh N., Morone N. E., Bost J. E., Farrel M. H. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(4): 302-8.
16. Shortliffe Linda M. Dairiki. *Infection and Inflammation of the Pediatric Genitourinary Tract. Campbell-Walsh Urology Saunders Elsevier: Philadelphia. 2011: 3085-3122.*
17. Chang, S.L. and L.D. Shortliffe, *Pediatric Urinary Tract Infections. Pediatric Clinics of North America, 2014. Article in Press.*
18. Conrad, S., R. Busch, and H. Huland, *Complicated urinary tract infections. Eur Urol* 1991; 19(1): 16-22.
19. *Urinary Tract Infections in Children, European Association of Urology Guidelines, 2014.*

20. Elder S. J. Urinary tract infections. Nelson Textbook of Pediatrics Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA; 2011: 1829-1833.
21. Runde V., Ross S., Trenchel R., et al. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. Bone Marrow Transplant 2001; 28(1): 51-7.
22. 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; 157(3): 1127-1129.
23. Cox C.E., Hinman F. Jr. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. J Urol 1961; 86: 739-48.
24. Sobel J.D. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. Infect Dis Clin North Am 1997; 11(3): 531-49.
25. Uhlen P., Laestadius A., Jahnukainen T., et al. Alpha-haemolysin of uropathogenic E. coli induces Ca²⁺ oscillations in renal epithelial cells. Nature 2000; 405(6787): 694-7.
26. Toth I., Herault F., Beutin L., Oswald E. Production of cytolethal distending toxins by pathogenic Escherichia coli strains isolated from human and animal sources: establishment of the existence of a new cdt variant (Type IV). J Clin Microbiol 2003; 41(9): 4285-91.
27. Guyer D.M., Radulovic S., Jones F. S., Mobley H. L. Sat, the secreted autotransporter toxin of uropathogenic Escherichia coli, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells. Infect Immun 2002 ; 70(8): 4539-46.
28. Hanson L.A. Esch. coli infections in childhood. Significance of bacterial virulence and immune defence. Arch Dis Child 1976; 51(10): 737-43.
29. Haversen L., Ohlsson B. G., Hahn-Zoric M., Hanson L. A., Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. Cell Immunol 2002; 220(2): 83-95.

30. Coppa G.V., Gabrielli O., Giorgi P., et al. Preliminary study of breastfeeding and bacterial adhesion to uroepithelial cells. *Lancet* 1990; 335(8689): 569-71.
31. Hanson L.A., Korotkova M., Haversen L., et al. Breast-feeding, a complex support system for the offspring. *Pediatr Int* 2002; 44(4): 347-52.
32. Manges A.R., Tabor H., Tellis P., Vincent C., Tellier P. P. Endemic and epidemic lineages of *Escherichia coli* that cause urinary tract infections. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(10): 1575-83.
33. Ginsburg C.M., McCracken G.H. Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982; 69(4): 409-12.
34. Wiswell T.E. John K. Lattimer Lecture. Prepuce presence portends prevalence of potentially perilous periurethral pathogens. *J Urol* 1992; 148(2 Pt 2): 739-42.
35. Wiswell T.E., Smith F.R., Bass J. W. Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics* 1985; 75(5): 901-3.
36. Wiswell T.E., Enzenauer R. W., Holton M. E., Cornish J. D., Hankins C.T. Declining frequency of circumcision: implications for changes in the absolute incidence and male to female sex ratio of urinary tract infections in early infancy. *Pediatrics* 1987; 79(3): 338-42.
37. Schoen E.J. Circumcision for preventing urinary tract infections in boys: North American view. *Arch Dis Child* 2005; 90(8): 772-3.
38. Malone P.S. Circumcision for preventing urinary tract infection in boys: European view. *Arch Dis Child* 2005; 90(8): 773-4.
39. Schoen E. J., Colby C. J., Ray G. T. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000; 105(4 Pt 1): 789-93.
40. Bauer R., Kogan B.A. New developments in the diagnosis and management of pediatric UTIs. *Urol Clin North Am* 2008; 35(1): 47-58; vi.
41. Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision. *Pediatrics* 1999; 103(3): 686-93.

42. Elder John S. Vesicoureteral Reflux. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; PA. 2011: 1834-1838.
43. Tekgül S. Vezikoureteral Reflü. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19(1): 42-49.
44. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J* 2006; 82(963): 31-5.
45. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30(9): 587-593.
46. Vesicoureteric Reflux in Children, European Association of Urology Guidelines, 2014.
47. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981; 67(3): 392-400.
48. Skoog S.J., Peters C. A., Arant B. S., et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol* 2010; 184(3): 1145-51.
49. Farhat W., McLorie G., Geary D., et al. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 2000; 164(3 Pt 2): 1057-60.
50. Abdulaziz Kari J., Habiballah S., Alsaedi S. A., et al. Incidence and outcomes of antenatally detected congenital hydronephrosis. *Ann Saudi Med* 2013; 33(3): 260-4.
51. Khoury A.E., Bägli D.J. Vesicoureteral Reflux. *Campbell-Walsh Urology* 2011; Saunders Elsevier: Philadelphia; 3267-3309.
52. Wald E.R. Vesicoureteral reflux: the role of antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2006; 117(3): 919-22.
53. Estrada C.R., Passerotti C. C., Graham D. A., et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol* 2009; 182(4): 1535-41.

54. Esbjorner E., Hansson S., Jakobsson B. Management of children with dilating vesico-ureteric reflux in Sweden. *Acta Paediatr* 2004; 93(1): 37-42.
55. Elder J.S., Peters C. A., Arant B. S., et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157(5): 1846-51.
56. Venhola M., Huttunen N.P., Uhari M. Meta-analysis of vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(2): 98-102.
57. Fonseca F. F., Tanno F.Y., Nguyen H.T. Current options in the management of primary vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59(4): 819-34.
58. Wadie G.M., Tirabassi M. V., Courtney R. A., Moriarty K. P. The deflux procedure reduces the incidence of urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17(3): 353-9.
59. Cheng C.H., Tsai M. H., Huang Y. C., et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 2008; 122(6): 1212-7.
60. Nagler E.V., Williams G., Hodson E. M., Craig J. C. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6): CD001532.
61. Brandstrom P., Jodal U., Sillen U., Hansson S. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2011; 7(6): 594-600.
62. Aygün C., Tekgöl S. Çocuklarda İdrar Kontrolü ve İşeme Disfonksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1998; 19(1): 65-71.
63. Yoshimura N., Chancellor M.B. Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra. *Campbell-Walsh Urology Saunders Elsevier: Philadelphia* 2011. 1786-1833.
64. Franco I. Overactive bladder in children. 1. Kısım: Pathophysiology. *J Urol* 2007; 178(3 Pt 1): 761-8; tartışma 768.

65. Austin P.F., Ritchey M.L. Dysfunctional voiding. *Pediatr Rev* 2000; 21(10): 336-41.
66. Elder John S. Voiding Dysfunction. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Elsevier/Saunders; Philadelphia, PA. 2011: 1847-1851.
67. Rushton H.G. Wetting and functional voiding disorders. *Urol Clin North Am* 1995; 22(1): 75-93.
68. Herndon C.D.A., Joseph D. B. Urinary Incontinence. *Pediatric Clinics of North America* 2014;
69. Koff S.A. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983; 21(3): 248.
70. Joseph D.B. The effect of medium-fill and slow-fill saline cystometry on detrusor pressure in infants and children with myelodysplasia. *J Urol* 1992; 147(2): 444-6.
71. Hinman F. Syndromes of vesical incoordination. *Urol Clin North Am* 1980; 7(2): 311-9.
72. Mundy A.R., Borzyskowski M., Saxton H.M. Videourodynamic evaluation of neuropathic vesicourethral dysfunction in children. *Br J Urol* 1982; 54(6): 645-9.
73. Neveus T., von Gontard A., Hoebeke P., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176(1): 314-24.
74. Schulman Seth L. Voiding Problems in Children. *Pediatric Nephrology and Urology* Mosby; 2004: 309-316.
75. Chang S.J., Hsieh C.H., Yang S.S. Constipation is associated with incomplete bladder emptying in healthy children. *Neurourol Urodyn* 2012; 31(1): 105-8.
76. Alpay H., Bıyıklı N. İşeme Bozuklukları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12(3): 122-126.

77. Giramonti K.M., Kogan B. A., Agboola O. O., Ribons L., Dangman B. The association of constipation with childhood urinary tract infections. *J Pediatr Urol* 2005; 1(4): 273-8.
78. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100(2 Pt 1): 228-32.
79. Akbal C., Genc Y., Burgu B., Ozden E., Tekgul S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol* 2005; 173(3): 969-73.
80. Farhat W., Bagli D. J., Capolicchio G., et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol* 2000; 164(3 Pt 2): 1011-5.
81. Koff S.A., Lapides J., Piazza D.H. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol* 1979; 122(3): 373-6.
82. Marelli G., Papaleo E., Ferrari A. Lactobacilli for prevention of urogenital infections: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8(2): 87-95.
83. Averbeck M.A., Madersbacher H. Constipation and LUTS - how do they affect each other? *Int Braz J Urol* 2011; 37(1): 16-28.
84. O'Regan S., Yazbeck S., Hamberger B., Schick E. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child* 1986; 140(3): 260-1.
85. Clayden G., Wright A. Constipation and incontinence in childhood: two sides of the same coin? *Arch Dis Child* 2007; 92(6): 472-4.
86. Pohl H.G., Bauer S. B., Borer J. G., et al. The outcome of voiding dysfunction managed with clean intermittent catheterization in neurologically and anatomically normal children. *BJU Int* 2002; 89(9): 923-7.
87. Cendron M. Primary nocturnal enuresis: current. *Am Fam Physician* 1999; 59(5): 1205-14, 1219-20.
88. von Gontard A., Schaumburg H., Hollmann E., Eiberg H., Rittig S. The genetics of enuresis: a review. *J Urol* 2001; 166(6): 2438-43.

89. Lackgren G., Hjalmas K., van Gool J., et al. Nocturnal enuresis: a suggestion for a European treatment strategy. *Acta Paediatr* 1999; 88(6): 679-90.
90. Yeung C.K., Sit F. K., To L. K., et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int* 2002; 90(3): 302-7.
91. Kefi A., Tekgül S. Nokturnal Enürezis. *Türk Üroloji Dergisi* 2006; 32(1): 99-105.
92. Okur M., Ruzgar H., Erbey F., Kaya A. The evaluation of children with monosymptomatic nocturnal enuresis for attention deficit and hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16(3): 229-32.
93. Robson W.L. Clinical practice. Evaluation and management of enuresis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1429-36.
94. Hjalmas K., Arnold T., Bower W., Caione P., Chiozza L. M., von Gontard A. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 2): 2545-61.
95. Management of primary nocturnal enuresis. *Paediatr Child Health* 2005; 10(10): 611-4.
96. Neveus T., Eggert P., Evans J., et al. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010. 183(2): 441-7.
97. Tekgül S. Enürezis Nokturnaya Ürolojik Bir Bakış Açısı. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19(1): 50-58.
98. Robson W.L., Leung A.K., Norgaard J.P. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2007; 178(1): 24-30.
99. Ramakrishnan K. Evaluation and treatment of enuresis. *Am Fam Physician* 2008; 78(4): 489-96.
100. Franco I., von Gontard A., De Gennaro M. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol* 2013; 9(2): 234-43.

101. Park S.J., Park J. M., Pai K. S., Ha T. S., Lee S. D., Baek M. Desmopressin alone versus desmopressin and an anticholinergic in the first-line treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(7): 1195-200.
102. Elder John S. Obstruction of Urinary Tract. *Nelson Textbook of Pediatrics Elsevier/Saunders: Philadelphia, PA; 2011: 1838-1846.*
103. Lebowitz R.L., Griscom N.T. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am* 1977; 15(1): 49-59.
104. Elder John S. Neuropathic Bladder. *Nelson Textbook of Pediatrics Elsevier/Saunders Philadelphia, PA. 2011: 536-4.*
105. Joseph D. B., Bauer S. B., Colodny A. H., Mandell J., Retik A. B. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics* 1989; 84(1): 78-82.
106. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics* 1999; 103(4 Pt 1): 843-52.
107. Garcia F. J., Nager A. L. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109(5): 846-51.
108. Honkinen O., Jahnukainen T., Mertsola J., Eskola J., Ruuskanen O. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(7): 630-4.
109. Urinary tract infection in children, Diagnosis, treatment and long-term management, NICE clinical guideline 54, Basim: Agustos 2007.
110. Koyle M.A., Shifrin D. Issues in febrile urinary tract infection management. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59(4): 909-22.
111. Roberts K.B. Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children. *Am Fam Physician* 2012; 86(10): 940-6.
112. Crain E.F., Gershel J.C. Urinary tract infections in febrile infants younger than 8 weeks of age. *Pediatrics* 1990; 86(3): 363-7.

113. Patel H.P. The abnormal urinalysis. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3): 325-37, v.
114. Roberts K.B. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011; 128(3): 595-610.
115. Ma J. F., Shortliffe L. M., Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am* 2004; 31(3): 517-26, ix-x.
116. Whiting P., Westwood M., Watt I., Cooper J., Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005; 5(1): 4.
117. Vaillancourt S., McGillivray D., Zhang X., Kramer M. S. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics* 2007; 119(6): 1288-93.
118. Pecile P., Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(1): 83-7.
119. Prat C., Dominguez J., Rodrigo C., Gimenez M., Azuara M., Jimenez O. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(5): 438-42.
120. Malhotra S.M., Kennedy W.A. Urinary tract infections in children: treatment. *Urol Clin North Am* 2004; 31(3): 527-34, x.
121. Hoberman A., Wald E. R., Hickey R. W., et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104(1 Pt 1): 79-86.
122. Fritzsche M., Ammann R. A., Droz S., Bianchetti M.G., Aebi C. Changes in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing urinary tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(3): 233-5.
123. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(2): 243-59.

124. Brown P.D., Freeman A., Foxman B. Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis* 2002; 34(8): 1061-6.
125. Bean D.C., Krahe D., Wareham D. W. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005-2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7: 13.
126. Beetz R., Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 42-50.
127. Ashkenazi S., Even-Tov S., Samra Z., Dinari G. Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(10): 742-6.
128. Weir M., Brien J. Adolescent urinary tract infections. *Adolesc Med* 2000; 11(2): 293-313.
129. Gauthier M., Chevalier I., Sterescu A., Bergeron S., Brunet S., Taddeo D. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics* 2004; 114(4): 469-76.
130. Lieu T.A., Baskin M. N., Schwartz J. S., Fleisher G. R. Clinical and cost-effectiveness of outpatient strategies for management of febrile infants. *Pediatrics* 1992; 89(6 Pt 2): 1135-44.
131. Baskin, M.N., O'Rourke E.J., Fleisher G.R. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 1992; 120(1): 22-7.
132. Koyle M.A., Barqawi A., Wild J., Passamaneck M., Furness P. D. Pediatric urinary tract infections: the role of fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(12): 1133-7.
133. Burkhardt, J.E., Walterspiel, J.N., Schaad U.B. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; 25(5): 1196-204.
134. Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(12): 1128-32.

135. Jafri H.S., McCracken G.H. Fluoroquinolones in paediatrics. *Drugs* 1999; 58 Suppl 2: 43-8.
136. Aggarwal V.K., Verrier Jones K., Asscher A. W., Evans C., Williams L. A. Covert bacteriuria: long term follow up. *Arch Dis Child* 1991; 66(11): 1284-6.
137. Wettergren B., Hellstrom M., Stockland E., Jodal U. Six year follow up of infants with bacteriuria on screening. *BMJ* 1990; 301(6756): 845-8.
138. Kauffman C.A., Vazquez J. A., Sobel J. D., et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1): 14-8.
139. Sobel J.D., Vazquez J. A. Fungal infections of the urinary tract. *World J Urol* 1999; 17(6): 410-4.
140. Jacobs L.G., Skidmore E. A., Freeman K., Lipschultz D., Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996; 22(1): 30-5.
141. Phillips J.R., Karlowicz M. G. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(2): 190-4.
142. Bryant K., Maxfield C., Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(11): 959-63.
143. Ransley P.G., Risdon R. A. The pathogenesis of reflux nephropathy. *Contrib Nephrol* 1979; 16: 90-7.
144. Lohr J.A., Nunley D. H., Howards S. S., Ford R. F. Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics* 1977; 59(4): 562-5.
145. Smellie J.M., Katz G., Gruneberg R. N. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet* 1978; 2(8082): 175-8.
146. Stamm W.E., Counts G. W., Wagner K. F., et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1980; 92(6): 770-5.

147. Schaeffer A.J., Jones J. M., Flynn S. S. Prophylactic efficacy of cinoxacin in recurrent urinary tract infection: biologic effects on the vaginal and fecal flora. *J Urol* 1982; 127(6): 1128-31.
148. Beetz R. May we go on with antibacterial prophylaxis for urinary tract infections? *Pediatr Nephrol* 2006; 21(1): 5-13.
149. Craig J.C., Simpson J. M., Williams G. J., et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009; 361(18): 1748-59.
150. Michail S., Sylvester F., Fuchs G., Issenman R. Clinical efficacy of probiotics: review of the evidence with focus on children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(4): 550-7.
151. Schlager T.A., Andersen S., Trudell J., Hendley J. O. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr* 1999; 135(6): 698-702.
152. Dacher J.N., Hitzel A., Avni F. E., Vera P. Imaging strategies in pediatric urinary tract infection. *Eur Radiol* 2005; 15(7): 1283-8.
153. Baumer J.H., Jones R. W. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007; 92(6): 189-92.
154. Verboven M., Ingels M., Delree M., Piepsz A. ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy in acute urinary tract infection in children. *Pediatr Radiol* 1990; 20(7): 540-2.
155. Bjorgvinsson E., Majd M., Egli K. D. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157(3): 539-43.
156. Egli D.F., Tulchinsky M. Scintigraphic evaluation of pediatric urinary tract infection. *Semin Nucl Med* 1993; 23(3): 199-218.
157. Doganis D., Mavrikou M., Delis D., Stamoyannou L., Siafas K., Sinaniotis K. Timing of voiding cystourethrography in infants with first time urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(2): 319-22.

158. Sathapornwajana P., Dissaneewate P., McNeil E., Vachvanichsanong P. Timing of voiding cystourethrogram after urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2008; 93(3): 229-31.
159. Spencer J.D., Bates C. M., Mahan J. D., et al. The accuracy and health risks of a voiding cystourethrogram after a febrile urinary tract infection. *J Pediatr Urol* 2012; 8(1): 72-6.
160. Sty J.R., Pan C. G. Genitourinary imaging techniques. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3): 339-61, v.
161. Orellana P., Baquedano P., Rangarajan V., et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(10): 1122-6.
162. Smellie J.M., Prescod N. P., Shaw P. J., Risdon R. A., Bryant T. N. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(9): 727-36.
163. Jacobson S.H., Eklof O., Eriksson C. G., Lins L. E., Tidgren B., Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* 1989; 299(6701): 703-6.
164. Gill D.G., Mendes de Costa B., Cameron J. S., Joseph M. C., Ogg C. S., Chantler C. Analysis of 100 children with severe and persistent hypertension. *Arch Dis Child* 1976; 51(12): 951-6.
165. Wennerstrom M., Hansson S., Hedner T., Himmelmann A., Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens* 2000; 18(4): 485-91.
166. Shah G., Upadhyay J. Controversies in the diagnosis and management of urinary tract infections in children. *Paediatr Drugs* 2005; 7(6): 339-46.
167. Abraham E.P., Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis* 1988; 10(4): 677-8.
168. Datta N., Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature* 1965; 208(5007): 239-41.

169. Harada S., Ishii Y., Yamaguchi K. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. *Korean J Lab Med* 2008; 28(6): 401-12.
170. Kliebe C., Nies B. A., Meyer J. F., Tolxdorff-Neutzling R. M., Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28(2): 302-7.
171. Bush K., Jacoby G. A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(3): 969-76.
172. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 1980; 289(1036): 321-31.
173. Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A.A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(6): 1211-33.
174. Lee J.H., Bae I. K., Lee S. H. New definitions of extended-spectrum beta-lactamase conferring worldwide emerging antibiotic resistance. *Med Res Rev* 2012; 32(1): 216-32.
175. www.lahey.org/studies. β -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes. 2014. Erişim Tarihi: 10/07/2014
176. Livermore D.M., Canton R., Gniadkowski M., et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(2): 165-74.
177. Chandramohan L., Revell P. A. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a pediatric patient population. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(9): 4765-70.
178. Pitout J.D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70(3): 313-33.
179. Endimiani A., Luzzaro F., Pini B., Amicosante G., Rossolini G. M., Toniolo A. Q. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment

outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 52.

180. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document. M100-S22. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. Erişim Tarihi: 10/07/2014
181. Falagas M.E., Karageorgopoulos D. E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009; 73(4): 345-54.
182. Reinert R.R., Low D. E., Rossi F., Zhang X., Wattal C., Dowzicky M. J. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(5): 1018-29.
183. Balode A., Punda-Polic V., Dowzicky M. J. Antimicrobial susceptibility of gram-negative and gram-positive bacteria collected from countries in Eastern Europe: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) 2004-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41(6): 527-35.
184. Hackel M., Badal R., Bouchillon S., et al. Extended-spectrum beta-lactamase production in Europe. Abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) Barcelona, Spain: 2008;
185. Lascols C., Hackel M., Hujer A. M., et al. Using nucleic acid microarrays to perform molecular epidemiology and detect novel beta-lactamases: a snapshot of extended-spectrum beta-lactamases throughout the world. *J Clin Microbiol* 2012; 50(5): 1632-9.
186. Doi Y., Park Y. S., Rivera J. I, et al. Community-associated extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2013; 56(5): 641-8.
187. Kang C.I., Wi Y. M., Lee M. Y., et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol* 2012; 50(2): 312-7.
188. Park S.H., Byun J. H., Choi S. M., et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the community and

- hospital in Korea: emergence of ST131 producing CTX-M-15. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 149.
189. Azap O.K., Arslan H., Serefhanoglu K., et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2010 16(2): 147-51.
 190. Tinelli M., Cataldo M. A., Mantengoli E., et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(12): 2982-7.
 191. Briongos-Figuero L.S., Gomez-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; 66(9): 891-6.
 192. Colodner R., Rock W., Chazan B., et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(3): 163-7.
 193. Lee J.A., Kang C. I., Joo E. J., et al. Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2011; 17(2): 267-73.
 194. Kung C.H., Ku W. W., Lee C. H., et al. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a medical center in Taiwan: A prospective cohort study. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;
 195. Meier S., Weber R., Zbinden R., Ruef C., Hasse B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011; 39(4): 333-40.
 196. Calbo E., Freixas N., Xercavins M., et al. Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clin Infect Dis* 2011; 52(6): 743-9.

197. Dotis J., Printza N., Marneri A., Gidarıs D., Papachristou F. Urinary tract infections caused by extended-spectrum betalactamase-producing bacteria in children: a matched casecontrol study. *Turk J Pediatr* 2013; 55(6): 571-4.
198. Warren R.E., Harvey G., Carr R., Ward D., Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1: 124-33.
199. Canton R., Novais A., Valverde A., et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1: 144-53.
200. Yagci D., Yoruk F., Azap A., Memikoglu O. Prevalence and risk factors for selection of quinolone-resistant *Escherichia coli* strains in fecal flora of patients receiving quinolone therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(3): 1287-9.
201. Ayalew K., Nambiar S., Yasinskaya Y., Jantusch B. A. Carbapenems in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2003; 25(5): 593-9.
202. Paterson D.L., Ko W. C., Von Gottberg A., et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39(1): 31-7.
203. Lagace-Wiens P.R., Nichol K. A., Nicolle L. E., et al. Treatment of lower urinary tract infection caused by multidrug-resistant extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* with amoxicillin/clavulanate: case report and characterization of the isolate. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(6): 1262-3.
204. Kang C.I., Kim S. H., Park W. B., et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(12): 4574-81.
205. Leblebicioğlu H. ESBL'lerin Klinik Önemi ve Tedavi Yaklaşımları. Editörler: Köksal İ. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar 1. baskı: Bilimsel Tıp Yayınevi; Ankara: 2004: 31-34.

206. Fournier D., Chirouze C., Leroy J., et al. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Med Mal Infect* 2013; 43(2): 62-6.
207. Orkin S.H., Nathan D.G., Ginsburg D., References values in infancy and childhood. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood* 7th ed. Elsevier; 2009: 1774-1781.
208. Yang Y.S., Kuo C. H., Lin J. C., et al. Impact of Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(3): 194-9.
209. Kim B., Kim J., Seo M. R., et al. Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea. *Infection* 2013, 41(3): 603-12.
210. Akram M., Shahid M., Khan A. U. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007; 6: 4.
211. Philippon A., Arlet G., Lagrange P. H. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13(1): 17-29.
212. Soraas A., Sundsfjord A., Sandven I., Brunborg C., Jenum P. A. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae--a case-control study in a low prevalence country. *PLoS One* 2013; 8(7): e69581.