

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK NEFROLOJİ VE YENİDOĞAN BİLİM DALI

**UZAMIŞ SARILIKLI BEBEKLERİN İDRAR YOLU  
ENFEKSİYONLARI YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**ARŞ. GÖR. DR.ELÇİN CEBİYEV**

Tez Danışmanı

**DOÇ. DR. HATİCE KİBRİYA FİDAN**

ANKARA

Mayıs 2017

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO SIRALAMASI .....	ii
KISATILMIŞ KELİMELERİN AÇIKLAMALARI .....	iii
KABUL VE ONAY .....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 HİPERBİLİRÜBİNEMİ (SARILIK).....	2
2.1.0 BİLİRÜBİN METABOLİZMASI .....	2
2.1.1 Epidemiyoloji, Etiyoloji, Fizyolojik ve Patolojik Sarılık .....	4
2.2 İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI .....	15
2.2.1 Epidemiyoloji ,Etiyoloji ve Patogenez .....	16
2.2.2 Klinik ve radyolojik bulgular .....	19
2.2.3 Tanı ve Tedavi.....	23
2.2.4 Profilaktik Tedavi ve Prognoz .....	29
2.3 UZAMIŞ SARILIK VE İSTENMESİ GEREKEN TETKİKLER.....	31
2.3.1 Uzamış Sarılık ile İdrar Yolu Enfeksiyonunun İlişkisi.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	44
6. ÖZET .....	49
7. SONUÇ.....	50
8. KAYNAKLAR .....	52

## **TABLO SIRALAMASI**

Tablo 1 Uzamış sarılığı olan hastaların Gestasyonel yaş ve İdrar yolu enfeksiyon varlığı karşılaştırılması

Tablo 2 Uzamış sarılığı olan bebeklerin demografik özellikleri

Tablo 3 Uzamış Sarılıklı İYE olan term ve preterm bebeklerin laboratuvar ve klinik özellikleri

Tablo 4 Uzamış Sarılıklı İYE Olmayan term ve preterm bebeklerin laboratuvar ve klinik özellikleri

Tablo 5 Uzamış sarılıklı bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 6 TİT ve CRP değerlerinin özellikleri

Tablo 7 Mikroorganizmaların özellikleri

Tablo 8 Antibiyotiklerin özellikleri

Tablo 9 Uzamış sarılıklı bebeklerin radyolojik bulguların özellikleri verilmiştir

Tablo 10 Uzamış sarılıklı bebelere yapılan tetkiklerin gruplandırılması

## KISATILMIŞ KELİMELERİN AÇIKLAMALARI

AAP – Amerikan Pediatri Akademisi

ABO ,RH – Kan grubu

CAM – Amoksasillin Klavulanik Asid

CRP – C- reaktif protein

CFU/ml – Colonyforming unit

C/S – Sezeryan

DMSA – Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi

E.Coli – Escherichia Coli

G-6PD – Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz

IVIG – İntravenöz İmmunoglobulin

İYE – İdrar Yolu Enfeksiyonu

NSVY – Normal Spontan Vajinal Yol

PUV – Posterouretralvalv

RIVUR – Randomized Intervention for Children with Vesicuretral Reflux

TİT – Tam İdrar Tetkiği

TFT – Tiroid Fonksiyon Testleri

T4 – Tiroksin

TSH – Tiroid Stimuledici Hormon

TPM – SMX – Trimetoprim Sulfometaksazol

UGT1A1 – Üridin Difosfat Glukuronoziltransferaz Gen Mutasyonu

USG –Ultrasonografi

VCUG – Voiding Sistoüretrografi

VUR – Vezikouretral Reflü

## KABUL VE ONAY

Evrak Tarih ve Sayısı: 06/ 02/ 2017-E.19038

\*BE6PB2ENS\*

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

Etik Komisyonu

Sayı : 77082166 - 604.01.02-

Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Kibriya FİDAN

Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Arş. Gör. Elçin CEBİYEV'in uzmanlık tez çalışması olan "Uzamış Sarılıklı Bebeklerin İdrar Yolu Enfeksiyonu Yönünden Değerlendirilmesi" adlı çalışması ile ilgili konu; Komisyonumuzun 19.01.2017 tarih ve 01 sayılı toplantısında görüşülmüş olup, ilgilinin çalışmasının Üniversitemiz Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinik'leri ve Yenidoğan Yoğun Bakımı'nda yapılmasında, etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Alper CEYLAN

Komisyon Başkanı

e-imzalıdır

Araştırma Kod No: 2017-56

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım; Sayın Prof.Dr. Aysun Bideci'ye, Prof.Dr. Canan Türkyılmaz'a Prof.Dr. Yıldız Atalay'a, Prof.Dr. Ebru Ergenokon'a, Doç.Dr. İbrahim Murat Hirfanoğlu'na, Prof.Dr. Buket Dalgıç'a, Prof.Dr. Arzu Bakırtaş'a, Prof.Dr. Sadık Demirsoy'a, Prof.Dr. Faruk Güçlü Pınarlı'ya, Doç.Dr. Arzu Okur'a, Doç.Dr. İlyas Okur'a, Prof.Dr. Leyla Tümer'e, Doç.Dr. Zühre Kaya'ya, Prof.Dr. Ayşe Tana Aslan'a, Prof.Dr. Sedef Tunaoğlu'na, Doç.Dr. Okşan Derinöz'e, emeği geçen tüm hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarıma, asistanlık ve tez dönemim boyunca desteğini gördüğüm tez danışmanım Gazi Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Hatice Kibriya Fidan'a, tezimin istatistik analizinde yardımlarını esirgemeyen ve emek veren Doç. Dr. Bülent Çelik'e ve desteğiyle hep yanımda olan eşim Dr. Aynur Rzayeva'ya teşekkür ederim.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren, serum total ve/veya indirekt bilirubin düzeyi 5 mg/dl üzerindeki sarılıklar **uzamış sarılık** olarak tanımlanır.<sup>6</sup>

İdrar yolu enfeksiyonları tüm yaş grubundaki çocuklar için yaygın bir enfeksiyon hastalığı olup, **tüm enfeksiyonların %5-6 nı**, yenidoğan döneminde ise bakteriyel enfeksiyonların büyük bölümünü oluşturur.<sup>5</sup>

Uzamış sarılığın etiyolojisinde, yapılan çalışmalara göre en çok **anne sütü** ile beslenen bebeklerde görülmüştür. Anne sütünden sonra uzamış sarılığa neden olan en sık sebep ise **idrar yolu enfeksiyonudur**.

Bu çalışma da yenidoğanlarda uzamış sarılıkların en önemli nedenlerinden biri olan idrar yolu enfeksiyonunun insidansını belirlemek erken tanı ve idrar yolu enfeksiyonuna sekonder olabilecek komplikasyonları önlemek, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularını gözden geçirmek ve radyolojik bulguları olan hastaların radyolojik bulgularının prenatal öyküleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Ocak 2005-Ekim 2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinik'lerine ve Yenidoğan Yoğun Bakımda yatarak tetkik ve tedavi edilen uzamış sarılıklı bebeklerin elektronik ve/veya dosya verilerinin retrospektif olarak taranması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 HİPERBİLİRÜBİNEMİ (SARILIK)1

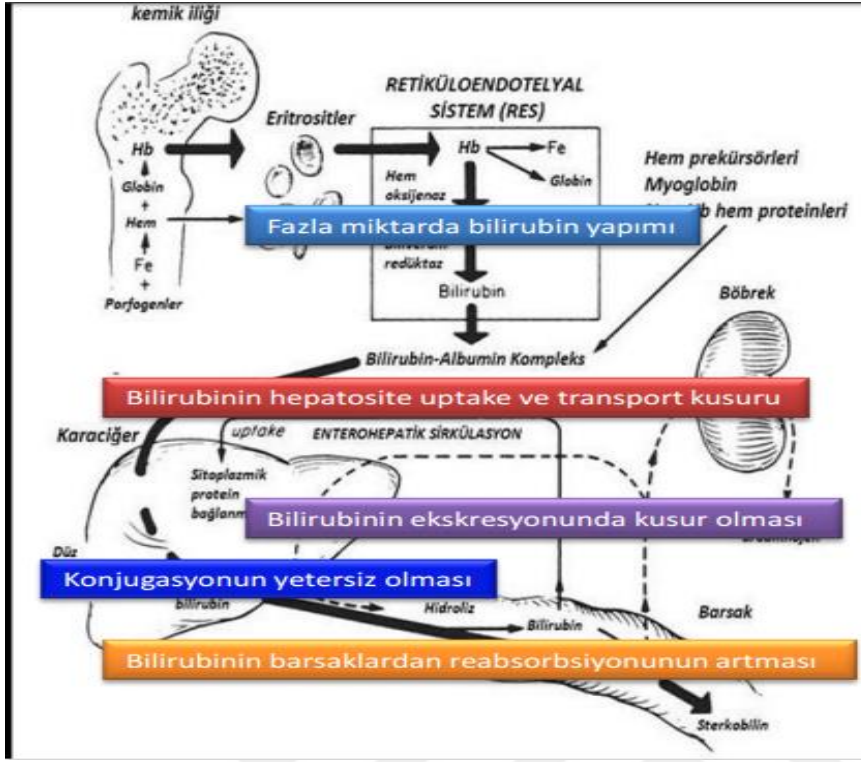
Sarılık genellikle başka sağlık sorunu olmayan yenidoğan bebeklerde en sık klinik bulgulardan biridir. “Sarılık” terimi bilirubin deri ve mukozalarda birikimi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesini ifade eder; bu duruma vücutta bilirubin yükselmesi, yani “hiperbilirubinemi” neden olur. Serum total bilirubin düzeyi **5 mg/dl’yi** aştığında sarılık görülür.<sup>7</sup> Bu neden-sonuç ilişkisine rağmen “neonatal hiperbilirubinemi” ve “neonatal sarılık” sık olarak birbirinin yerine kullanılır. Yenidoğanların en az üçte ikisinin yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarardığı bilinmektedir.<sup>8</sup> Normal fizyolojik bir durum olarak kabul gören; çoğu kez serum total bilirubin konsantrasyonunun bebek için tehlike kaynağı olmayacak düzeylerde kalmasına rağmen, yenidoğanların küçük bir bölümünde geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarı için tehdit oluşturabilen düzeylere erişebilir. Zamanında tanı konup tedavi edilmeyen yüksek bilirubin düzeylerinin yol açacağı bilirubin ensefalopatisi ciddi nörolojik sekillere neden olur.

#### 2.1.0 BİLİRÜBİN METABOLİZMASI<sup>2</sup>

Bilindiği gibi alyuvarlar içinde hemoglobin denen ve oksijeni kendisine bağlayarak taşıyan bir madde bulunmaktadır. Hemoglobin başlıca “**hem**” ve “**globin**” bölümlerinden oluşmuştur. Yaşlanmış alyuvarlar parçalanarak kan dolaşımından uzaklaştırılır. Bu işlem özellikle dalakta gerçekleştirilmektedir. Vücudun “Retikuloendotelial Sistemi” birçok görevi yanı sıra, yaşlı alyuvarları kan dolaşımından uzaklaştırma görevini de üstlenmiştir. Yaşlı alyuvarlar retikuloendotelial sistemi hücreleri tarafından parçalanır. Daha sonra alyuvarların hemoglobini bu hücreler tarafından hücre içine alınır. Retikuloendotelial sistemi hücreleri alyuvarların



hemoglobini “hem” ve “globin” bölümlerine parçalarlar. Hem daha sonra Biliverdine bu da “bilirubine” dönüştürülerek, retikuloendotelial sistemi hücrelerinden kana verilir. Bu bilirübine “indirekt bilirubin” ya da “nonkonjüge bilirubin” denilmektedir. İndirekt bilirubin kanda albuminlere bağlanarak taşınır. Bir molekül albumin, iki molekül bilirubini kendisine bağlayabilir. İndirekt bilirubin su içinde çözünmez. Yağlarda çözünür ve hücreler için zedeleyici etkisi vardır. 100 ml kandaki toplam bilirubinin normaldeki miktarı 0.3-1.0 mg. kadardır. Eğer bu miktar 2- 2.5 mg. “in üzerine çıkacak olursa, sarılık ortaya çıkar. Kanda albuminlere bağlı olarak dolaşmakta olan indirekt bilirubin karaciğere geldiğinde, karaciğer hücreleri tarafından hücre içine alınır. Karaciğer hücresine girmiş olan indirekt bilirubin burada “**bilirubin sülfat**” ve “**bilirubin diglikuronid**”e çevrilir. “Bilirubin sülfat” ve “bilirubin diglikuronid” daha sonra karaciğer hücresinden dışarı safra kanallarına boşaltılır. Bilirubinin sülfat ya da glükuronidli biçimine de ‘**direkt bilirubin**’ ya da “**konjüge bilirubin**” denilmektedir. Direkt bilirubin suda eriyebilme özelliğine sahiptir ve hücreler için zedeleyici etkisi yoktur. İndirekt bilirubin suda erimeydiğinden, vücuttan kolayca atılamaz ve birikir. Buna karşılık direkt bilirubin suda eriyebildiğinden vücuttan kolayca atılabilir. Örneğin safra salgısı, idrar, dışkı direkt bilirubinin atılım yollarındandır. Karaciğer hücrelerinden safra kanallarına boşaltılmış olan direkt bilirubin daha sonra safra salgısı içinde incebağırsağa boşaltılır. Buradaki bakterilerin etkisiyle “**mezobilirubinojen**” adlı maddeye, bu da “**sterkobilinojen**” adlı maddeye dönüştürülür. Sterkobilinojen ise “**sterkobilin**” maddesine dönüştürülerek, dışkı içinde vücut dışına atılır. Bağırsaklarda oluşan mezobilirubinojen maddesinin bir bölümü de “**ürobilinojen**” maddesine dönüştürülür. Ürobilinojen maddesi bağırsaklardan kana emilir. Ürobilinojenin bir bölümü kan yoluyla yeniden karaciğere gelip, yeniden direkt bilirubine dönüştürülerek safra yoluyla bağırsaklara aktılır. Kana girmiş olan ürobilinojenin bir bölümü ise böbreklerden idrar yoluyla atılır. İdrar içinde atılan ürobilinojen, kendiliğinden “**ürobilin**” denilen maddeye dönüşür. Karaciğer hücreleri gerektiği gibi çalışamazlarsa ya da vücutta aşırı miktarda eritrosit parçalandığı için karaciğerin kapasitesinin üstünde indirekt bilirubin hazırlanacak olursa ya da safra salgılanmasında engel varsa vücuttaki bilirubin miktarı artıp, sarılık gelişecektir<sup>2</sup> Şekil 1.



Şekil 1: Hiperbilirüsemi mekanizması

### 2.1.1 Epidemiyoloji, Etiyoloji, Fizyolojik ve Patolojik Sarılık<sup>3</sup>

Yenidoğanda serum total bilirübin düzeyi; bilirübin üretimi, transportu, karaciğer hücresi içine alınması, konjügasyonu, ekskresyonu ve bağırsaklardan reabsorbsiyonu aşamaları arasındaki hassas denge sonucu belirlenir. Bu hassas dengede yenidoğan döneminde hızlı ve dikkat çekici fizyolojik değişiklikler oluşur. Yenidoğanın fetustan devraldığı hemoglobin tipi, yaşa özgü aşırı hemoglobin yükü, eritrosit ömrünün kısalığı, doğumla beraber plasentanın fetal bilirübin uzaklaştırıcı katkısının devreden çıkması, erişkinin 2-3 katı miktarda bilirübin oluşum hızı, karaciğerde yetersiz alım ve yetersiz konjügasyon, enteral beslenmenin başlanmasının gecikmesi veya yetersiz kalması, fetal intestinal  $\beta$  glukuronidaz enzim aktivitesinin devam etmesi, intestinal floranın oluşmasındaki gecikme ve sonuçta ortaya çıkan enterohepatik dolaşım artışı preterm yenidoğanlarda daha fazla olmak üzere tüm yenidoğanların %65-85'inde sarılık görülmesine neden olur. Hayatın ilk günlerinde 1 gram hemoglobinden 6-10 mg/kg/gün hızında 34 mg bilirübin oluşumuyla ortaya çıkan bilirübin yükü sonucunda 3.-5. günlerde pik yapacak şekilde “fizyolojik” olarak nitelendirilen ve zaman zaman bunlara

katkıda bulunan çeşitli patolojik faktörlerin etkisiyle “**patolojik**” olarak nitelendirilen sarılık oluşur. Zamanında doğan bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemi bilirubin piki beyaz ırktan Avrupa/Amerikalılarda ve Afrika kökenlilerde 5-6 mg/dl düzeyleri ile 48. - 120. saatlerde olurken, Asya kökenlilerde 10-14 mg/dl düzeyleri ile 72. – 120. saatlerde ortaya çıkmaktadır. Faz 1 hiperbilirubinemi takiben beyaz ırktan Avrupa/Amerikalılarda ve Afrika kökenlilerde 5. güne kadar, Asya kökenlilerde 7.-10. güne kadar bilirubin düzeyleri yaklaşık 3 mg/dl’ye iner ve fizyolojik hiperbilirubinemi sona erer. Hayatın 3. haftası sonuna doğru tamamlanan faz 2 hiperbilirubinemi ise bilirubin düzeyleri 2 mg/ dl’nin altına iner. Nispeten büyük prematüre bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemi bilirubin piki 5. güne kadar 10-12 mg/dl’ye ulaşır ve bilirubin düzeylerinin normal düzeylere inmesi, hepatik Uridin Difosfoglukuronil Transferaz aktivitesinin daha geç matüre olması nedeniyle, 1. ayın sonunu bulur. Daha küçük prematüre bebeklerde bilirubin piki daha yüksek düzeylere ulaşırken, normal düzeylere inmesi daha da gecikir<sup>9</sup>.

Fizyolojik sarılığın şiddetinde genetik, coğrafi, etnik, çevresel ve kültürel etkiler belirleyicidir. Asya kökenlilerde, Avrupalı/Amerikalı beyazlara ve Afrika kökenlilere göre daha yüksek bilirubin düzeyleri izlenir. Öte yandan ırksal etkinin bir sonucu olarak Afrika kökenlilerde G-6PD eksikliği görülme riski daha fazladır. Genetik etkiler açısından; Asyalılarda daha fazla rastlanan üridin difosfoglukuronil transferaz genindeki Gly71Arg mutasyonu ile Gilbert Sendromu arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Karaciğer hücresi içine bilirubin molekülünün taşınmasını sağlayan protein molekülünün (Organik anyon taşıyıcı protein-2 veya “Solute carrier organic anion transporter 1B1” geninde oluşan polimorfik mutasyonlar da özellikle uridin difosfoglukuronil transferaz 1A1 mutasyonları ile kombine olduğunda ciddi hiperbilirubinemiye neden olur.<sup>9</sup>

Yenidoğanda ortaya çıkan sarılıkların büyük çoğunluğu “masum” karakterli olsa da ; sarılıklı yenidoğanlar bilirubin potansiyel toksik etkileri nedeniyle ciddi hiperbilirubinemi, bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus riski açısından erken dönemde saptanmalı ve yakından takip edilmelidirler<sup>10,11</sup>. Çünkü hiperbilirubinemi sağlıklı yenidoğanlarda hayatın ilk haftası içinde ortaya çıkmakta ve öte yandan bu bebeklerin çoğunluğu sarılığın en fazla görüldüğü 72 - 120. saatlerde hastaneden taburcu edilmiş olmaktadır<sup>11</sup>. Sonuç olarak hiperbilirubinemi hayatın ilk 1-2 haftası içinde gerek çocuk

acil servislerine, gerekse de normal polikliniklere en sık neonatal başvuru ve yeniden hastaneye yatış nedenlerinden birisidir<sup>12,13</sup>.

Hiperbilirubinemi tanımında daha önceden kullanılan postnatal yaşa (güne) göre belirlenen serum bilirubin düzeyi sınırları artık kullanılmamaktadır ve günümüzde total serum bilirubin düzeyinin belirli bir popülasyonda yaşa (saate) göre oluşturulan nomogram değerlerinde 95 persentilin üzerinde olması halinde patolojik hiperbilirubinemi tanısı konulur<sup>10,14</sup>. Patolojik hiperbilirubinemi yaşamın ilk haftası içinde yenidoğanların %8-9 kadarında görülür ve yaklaşık %4'ü 72. saatten sonra ortaya çıkar. Toplumumuzda yapılmış çalışmalarda neonatal hiperbilirubinemi sıklığı %10 ile %25.3 arasında değişmektedir<sup>15,18</sup>

Erken başlangıçlı (72. saatten önce ortaya çıkan) hiperbilirubinemi genelde aşırı bilirubin üretimine bağlı olarak oluşurken (çoğunlukla ABO uyumsuzluğu), geç başlangıçlı (72. saatten sonra ortaya çıkan) hiperbilirubinemi ise yetersiz beslenme, dehidratasyon, enterohepatik dolaşımın artışı gibi bilirubinün eliminasyonunu geciktiren durumlarla ilişkilidir<sup>12,14</sup>. Yenidoğanda patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri aşağıda gösterilmiştir.<sup>19</sup>

### **Bilirubin üretimindeki patolojiler<sup>19</sup> (Hemoliz)**

1. İzomünizasyon (Rh uyumsuzluğu, ABO uyumsuzluğu, diğer kan grup uyumsuzlukları)
2. Eritrositlerin biyokimyasal defektleri (G-6PD eksikliği, pirüvat kinaz eksikliği, konjenital eritropoetik porfiriya)
3. Eritrositlerin yapısal defektleri (Hereditör sferositoz, hereditör elliptositoz, infantil piknositoz)
4. Enfeksiyon (Bakteriyel, viral, protozoal)
5. Sekestrasyon (Subdural hematom ve sefal hematom, ekimozlar, hemanjiyomlar)
6. Polisitemi

## **Bilirübinin karaciğer hücresi içine alınması bozuklukları<sup>19</sup>**

### **Konjügasyon bozuklukları**

1. Crigler-Najjar sendromu tip I
2. Crigler-Najjar sendromu tip II
3. Geçici familyal neonatal hiperbilirübinemi (Lucey-Driscoll sendromu)
4. Pilor stenozu
5. Hipotiroidizm

### **Ekskresyon bozuklukları<sup>19</sup>**

#### **Enterohepatik dolaşımda artış<sup>19</sup>**

Anne sütü ile ilgili sarılıklar (Anne sütü yetmezliği ve anne sütü sarılığı)

### **2.1.1.0 İzoimmünizasyon<sup>3</sup>**

İzoimmünizasyon **Rh ve ABO uygunsuzluklarında** görülür. Günümüzde izoimmünizasyonun pratikte en sık karşılaşılan nedeni ABO uygunsuzluğudur. ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık genellikle anne O ve bebek A veya B kan grubunda olduğu durumlara sınırlı olarak görülür. Bu kan grubu olasılıkları (anne O ve bebek A veya B) tüm gebeliklerin %15 kadarında görülse de, böyle bebeklerin az bir kısmında (%4 kadarında, yani tüm gebeliklerin %0.6 kadarında) anlamlı hiperbilirübinemi gelişir. Rh kan grup antijenlerinden C (Cc), D (Dd) ve E (Ee) içinde en antijenik olanı D antijenidir. Bu antijeni taşıyan (Rh (+)) 0.1 ml kadar fetal kanın fetomaternal hemoraji ile Rh (-) gebeye geçmesi sonucunda maternal sensitizasyon, antikor oluşumu ve sonraki gebeliklerde Rh (+) fetuslarda intrauterin olarak başlayan hemoliz ile sarılık oluşur. Antenatal kanamaya bağlı sensitizasyonu ve Rh hemolitik hastalık riskini önlemek için eşleri Rh (+) olan Rh (-) kadınlara gebeliğin 28. haftasında (Coombs (-) ise) rutin olarak 300 µg RhD-İmmünglobulin uygulanmalıdır.<sup>19</sup>

### 2.1.1.1 ERİTROSİT ENZİM DEFEKTLERİ<sup>3</sup>

Eritrositlerin biyokimyasal enzim defektleri içinde en sık karşılaşılanı **glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6PD)** eksikliğidir. G-6PD eritrositlerin enerji kaynağı olan pentoz fosfat yolunda görevli bir enzimdir. G-6PD eksikliğinde antioksidan sistemin en önemli kaynağı oksidlenmiş glutatyon sentezlenemez ve eritrositler oksidan strese karşı çok duyarlı hale gelir. Oksidan stres, asidoz, hipoglisemi, enfeksiyon, yüksek doz sentetik K<sub>3</sub> vitamini (menadion), deodorantlar (oda, banyo), bakla, antimalaryal ilaçlar (primakin, klorokin), sulfonamidler, metilen mavisi, naftalin, aspirin gibi analjezikler ve kına gibi maddelerle karşılaşan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi görülebilir.<sup>19</sup>

### 2.1.1.2 Anne Sütü ile İlgili Sarılıklar<sup>3</sup>

Yenidoğan sarılığının şiddetini ve paternini değiştiren en sık değişken **beslenme metodudur**. Asya ırkında daha belirgin olmak üzere tüm ırklarda anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılığın şiddeti ve süresi formül mama ile beslenenlere göre artmıştır.<sup>80,81,82,83</sup> Bu yüksek sarılığın tanımlanması anne sütü sarılığına bakışı bir hastalık olmaktan, gelişimsel fizyolojik bir durum olmaya doğru değiştirmiştir. Çünkü yenidoğanın fizyolojik sarılığı ve onun anne sütü sarılığı olarak uzaması hassas olan yenidoğan dönemi boyunca serbest oksijen radikallerinin hasarının önlenmesinde giderek önem kazanmaktadır.<sup>80,82</sup>

Ancak diğer yönlerden sağlıklı anne sütü ile beslenen bebeklerde görülen bu uzamış sarılığın gerçek mekanizması henüz tanımlanamamıştır. Araştırmalar esas olarak anne sütü içinde bazen bulunabilen **pregnan – 3- $\alpha$ , 20B diol** sorumlu tutulmuştur. Bu maddenin Uridin Difosfoglukuronil Transferazı inhibe ettiğini belirten ilk çalışmalar daha sonraki bulgularla desteklenmemiştir. İkinci teori **anne sütündeki serbest yağ asitlerinin bebeğin karaciğerindeki glukuronil tranferazı inhibe etmesidir**. Ancak bu teoriler de daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır.<sup>84,85,86,87</sup>

Üçüncü teori **anne sütünün bilirubinin bağırsak emilimini artırdığıdır**. Ancak bu teoride tam olarak kanıtlanamamıştır. Bağırsak florasının anne sütü alanlarda ve formül mama ile beslenenlerde farklı gelişmesi ve böylece bilirubinin ürobilinojene

dönüşmesindeki farklılıklarda enterohepatik dolaşımı etkileyerek anne sütü sarılığı gelişmesine katkıda bulunulabilir.<sup>88</sup>

Anne sütündeki intestinal absorpsiyonu artıran faktörün ne olduğu halen belirsizdir. Anne sütündeki yüksek beta glukuronidaz aktivitesi ise artık kabul görmemektedir.<sup>85,89</sup> Sonuç olarak anne sütü sarılığının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. İntestinal geri emilim en önemli mekanizma gibi görünmekle birlikte, neden tüm anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılık ortaya çıkmadığı net olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda anne sütü sarılığı ile Gilbert sendromuna gen polimorfizmi arasındaki kurulan ilişki, genetik faktörlerin de işe karıştığını göstermektedir.<sup>90</sup> Anne sütü sarılığı erken ve geç tip anne sütü sarılığı olarak ikiye ayrılıyor.

**Anne Sütüyle Yetersiz Beslenmeye Bağlı Sarılık (Erken tip):** Anne sütü yetersizliğine bağlı hiperbilirubinemi özellikle ilk çocuğunu doğuran annelerin yenidoğanlarında ilk bir hafta (en sık ilk 4 gün) içinde görülür. Uygunsuz emzirme yöntemleri, memelerde şişkinlik, tıkanma, çatlak meme uçları ve bitkinlik-halsizlik gibi maternal faktörler ve emmenin yeterli olmaması gibi neonatal faktörlerin etkisiyle uygun sıklıkta emzirme sağlanamaz, yeterli uyarı olmadığı için süt üretimi azalır ve yetersiz beslenme tablosu oluşur. Bu nispi açlık tablosu mekonyum çıkışının yavaşlamasına, bilirubinün enterohepatik dolaşımında artışa ve sonuçta hiperbilirubinemiye neden olur.

**Anne Sütü Sarılığı (Geç tip):** Anne sütü sarılığı 4. günden sonra ortaya çıkar, hayatın 3. haftası ve sonrasına (12 haftaya) kadar sürebilir. Genellikle 2. haftada 5-10 mg/dl'ye varan (pik yapan) ve sonrasında birkaç hafta-ay içerisinde normale dönen bilirubin düzeyleri tespit edilir. Bununla birlikte 20-30 mg/dl'ye ulaşan ve kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri de görülebilir. Böyle bebeklerde hemoliz bulgusu yoktur, sağlıklı görünürler, kilo alımları ve intestinal fonksiyonları normaldir. Anne sütü sarılığının etiyojisi kesin olarak aydınlatılamamış olsa da, anne sütünde bulunan “pregnane-3- $\alpha$ , 20- $\beta$ -diol”, “esterlenmemiş uzun zincirli yağ asitleri” ve “ $\beta$ -glukuronidaz” gibi bilirubin konjügasyonunu inhibe eden ve/veya direkt bilirubini dekonjüge eden maddelerin varlığı sorumlu tutulmaktadır. Anne sütü sarılığının tanısı,

anne sütüne 1-3 gün süreyle ara verilmesiyle ve böylece serum bilirubin düzeylerinde başlangıç değerlerine göre en az yarısı ve altında azalma sağlanmasıyla konur. Anne sütüne tekrar başlandığında serum bilirubin düzeylerinde 1-3 mg/dl'lik bir artış görülebilir. Emzirmeye ara verildiğinde serum bilirubin düzeylerinde azalma görülmemesi, hiperbilirubinemiden sorumlu başka nedenlerin araştırılmasını gerektirir. Bununla beraber anne sütüne ara verilmesi ve bu süreçte formül mama ile beslenme rutin olarak uygulanacak bir yöntem olmamalı ve sadece serum bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırına yaklaşan ve kernikterus riski taşıyan yenidoğanlarda başvurulacak bir uygulama olarak saklı tutulmalıdır <sup>19</sup>.

### **2.1.1.3 BİLİRÜBİN TOKSİSİTESİ VE KERNİKTERUS<sup>3</sup>**

Yenidoğan muayenesi yapan hekim, klinik belirti ve bulguları pek çok tabloyla karışabilen akut bilirubin ensefalopatisi ile karşılaştığında mutlaka bu klinik tabloyu göz önüne almalı ve tanısını koymalıdır. Bilirubin düzeyinin aşırı yükselmesi sonucunda akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus, kronikleşince de kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi tabloları oluşur.<sup>13</sup> Bilirubin toksisitesinde glial hücrelerden ziyade nöronlar etkilenir, bilirubine bağlı nöronal hasar bölgesel topografi gösterir ve klasik olarak globus pallidus ve subtalamik nükleuslar, 8. kraniyal sinir ve koklear nükleuslar, dorsal orta beyin periakuaduktal gri cevher, hippokampal CA2 nöronları, serebellum dentat nükleuslar (Purkinje hücreleri) tutulan bölgelerdir. Toksik etkilerin hangi bilirubin düzeyinde ortaya çıktığı net olarak belirli değildir. Ancak, nörotoksik etkilerin ortaya çıkışını kolaylaştıran bazı (majör ve minör) faktörler bilinmektedir (gebelik yaşının 35-38 hafta olması, hipoalbuminemi, asfiksi ve travma gibi kan-beyin engelinin bozulduğu durumlar, hipoglisemi, enfeksiyon, albumin-bilirubin bağlanmasını etkileyen durumlar). Kernikterus gelişen yenidoğanların %90'ında serum total bilirubin düzeylerinin 25 mg/dl'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Tedavi edilmemiş ciddi hiperbilirubinemide kernikterus riski 1-3/100000 arasında değişir<sup>23</sup>.



#### 2.1.1.4 Erken Tespit, Tarama, Korunma<sup>3</sup>

1. Yenidoğanlarda sarılık ve ilişkili komplikasyonların gelişiminin önlenmesi açısından bazı temel yaklaşımların bilinmesi ve uygulanması gereklidir<sup>9</sup>.
2. Anne sütü ile yeterli ve başarılı bir şekilde beslenme desteklenmeli
3. Hiperbilirubineminin tespiti ve değerlendirilmesi için uygun protokoller hazırlanmalı
4. İlk 24 saatte sarılık ortaya çıkan yenidoğanlarda transkütan bilirubin veya venöz total serum bilirubin düzeyleri ölçülmeli
5. Özellikle koyu ten rengi olan bebeklerde sarılık düzeyinin inspeksiyon ile tahmininin yanıltıcı olabileceği dikkate alınmalı
6. Bilirubin düzeyleri hastanın yaşına (saat olarak) uygun olarak yorumlanmalı
7. Özellikle anne sütü ile beslenen 38. gebelik haftasından önce doğmuş bebeklerin hiperbilirubinemi açısından yüksek risk taşıdıkları bilinmeli
8. Tüm yenidoğanlara hastaneden taburcu edilmeden önce ciddi hiperbilirubinemi riskine yönelik olarak sistematik bir değerlendirme yapılmalı
9. Aileler yenidoğan sarılığı konusunda sözel ve yazılı olarak bilgilendirilmeli
10. Taburcu edilme yaşına göre uygun bir takip planı yapılmalı
11. Endikasyon bulunan yenidoğanlar uygun tedavi yöntemleriyle (fototerapi ve gerekiyorsa kan değişimi) tedavi edilmeli
12. Annelere bebeklerini ilk günlerde, günde en az 8-12 kez emzirmelerini önermeli
13. Anne sütü ile beslenen bebeklere su ve dekstroz verilmemeli (hiperbilirubinemi gelişmesini önlemez, bilirubin düzeylerini azaltmaz)

### **İzoimmünizasyon riski bulunan bebeklerin tespit edilmesi**

- Tüm gebelerde ABO ve Rh uygunsuzluğuna yönelik antikor tayınları yapılmalı
- Eğer anneye gebelik esnasında kan grubu tayini yapılmamış veya anne Rh (-) ise kord kanından Coombs testi, kan grubu tayini ve Rh grup tayini yapılmalıdır. Anne kan grubu O Rh (+) ise, kord kanından kan grubu tayini ve Coombs testi yapılması faydalıdır. Tüm bebekler her 8-12 saatte birden az olmamak şartıyla rutin olarak sarılık açısından monitörize edilmelidir.
- İncelemeyle bilirubin düzeyinin tahmini özellikle koyu tenli yenidoğanlarda yanıltıcı olabilir, bu şekilde tahmin ile hasta takibi önerilmez.<sup>25,26</sup> Yine de serum bilirubin artışı ile beraber deride bilirubin ve dolayısıyla sarılığın sefalokaudal yönde yayılım göstereceği ve özellikle kasıkların altına inen sararma durumunda anne-babalar ve hekimlerin dikkatli olması gerektiği ve bilirubin düzeyi ölçümü gerekebileceği unutulmamalıdır. Transkütan bilirubin ölçüm metodu noninvaziv bir tarama yöntemidir ve son yıllarda bu yöntemle total serum bilirubin değerinin tahminine veya bebeklerin bu cihazlarla yapılan ölçümlerle ayakta takibine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur.<sup>27,28</sup> Ancak transkütanöz bilirubinometre ile yapılan ölçümlerde 12 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde venöz ölçüm değerleri ile korelasyonun zayıf olduğu, transkütanöz bilirubinometrenin serum total bilirubin ölçümüne göre daha düşük değerler verdiği ve sonuç olarak 12-13 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde serum total bilirubin değerlerinin biyokimyasal olarak ölçülmesi gerektiği dikkate alınmalıdır.<sup>(30)</sup>
- Taburcu edilmeden önce tüm yenidoğanlar ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme özellikle taburculuk esnasında 72 saatten küçük olan yenidoğanlar açısından çok büyük önem taşır. Patolojik hiperbilirubinemi ile ilgili risk faktörlerinin (majör ve minör) bilinmesi ve bunların sonradan hiperbilirubinemi gelişecek bebeklerin

saptanmasına olanak sağlayan risk alanları içeren nomogramlar ile kombine edilmesi, ciddi hiperbilirubinemi ve onunla ilişkili komplikasyonların gelişimini önleyecektir. Bu değerlendirme için transkütan bilirubin veya venöz total serum bilirubin düzeyleri ölçülebilir. Patolojik hiperbilirubinemi gelişimi için belirlenebilen bazı risk faktörleri vardır.<sup>10</sup>

### **Major Risk Faktörleri**

- Taburculuk öncesi total serum bilirubin veya transkütan bilirubin düzeylerinin normogramda yüksek risk alanında olması
- Sarılığın ilk 24 saat içinde ortaya çıkması
- Direkt Coombs testi pozitifliği ile beraber kan grup uygunsuzluğu veya G-6PD eksikliği gibi diğer hemolitik hastalıklar bulunması
- Gebelik yaşının 35-36 hafta olması
- Fototerapi öyküsü pozitif olan kardeş varlığı
- Sefal hematoma veya diğer kapalı kanamalar
- Özellikle emzirme başarılı değil ve kilo kaybı aşırı iken sadece anne sütü ile beslenme
- Doğu Asyalı olma

### **Minor Risk Faktörleri**

- Taburculuk öncesi total serum bilirubin ve transkütan bilirubin düzeylerinin nomogramda yüksek orta risk alanında olması
- Gebelik yaşının 37-38 hafta olması

- Taburcu olmadan önce sarılığın fark edilmesi
- Önceki kardeşte sarılık öyküsü
- Diyabetik annenin makrozomik bebeği
- Anne yaşının  $\geq 25$  yıl olması
- Erkek cinsiyet

Yenidoğan bebeklerin doğumdan sonra anneleriyle birlikte mümkün olan en kısa süre içinde taburcu edildiği günümüzde, bebekler taburcu edildikten sonraki ilk günlerde de yeterli bilgi ve beceriye sahip bir sağlık personeli tarafından görülmelidir.

### **2.1.1.5 Tanı Yaklaşımı<sup>3</sup>**

Sarılıklı bir yenidoğanda etiyolojik yaklaşım ve gerekiyorsa acil tedavi için yol gösterici olması açısından aşağıdaki laboratuvar yaklaşımı uygulanabilir.<sup>10</sup>

1. Total serum bilirübin ve direkt bilirübin düzeyleri
2. Kan grubu (ABO, Rh)
3. Direkt Coombs testi
4. Serum albümin
5. Tam kan sayımı, periferik yayma ve eritrosit morfolojisi
6. Retikülosit sayımı
7. G-6PD (fototerapiye yetersiz yanıt veya etnik-coğrafik yatkınlık varsa)
8. Tarama amaçlı TSH mevcut değilse sT4, TSH
9. Öykü ve bulguları ile sepsis düşünülüyorsa kan kültürü, idrar kültürü, BOS incelemesi

Direkt bilirübin yüksekliği olan yenidoğanlarda mutlaka idrar analizi yapılmalı ve idrar kültürü alınmalıdır. Fizik muayene ve anamnez bulgularına göre gereken olgularda idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis araştırılmalıdır.<sup>32</sup> Hasta görünümlü olan ve sarılığı 3

haftadan uzun süren yenidoğanlarda kolestaz olup olmadığının tespiti için, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri ölçülmeli, tiroid fonksiyonları ile galaktozemi taraması ve idrarda redüktan madde araştırması yapılmalıdır.

### 2.1.1.6 Tedavi <sup>3</sup>

Yenidoğanlarda hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik olmayan tedavi (beslenme, fototerapi), farmakolojik tedavi ve kan değişimi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur.<sup>10</sup> Gebelik haftasına göre ve kaçınıcı günde olmasına bağlı olarak serum bilirubin düzeyi belirlen fototerapi çizelgesindeki foto alması gereken bilirubin düzeyini aşıyorsa fototerapi uygulanır. Eğer fototerapiden fayda görmeyerek serum bilirubin düzeyi kan değişimi çizelgesindeki kan değişimi gerektiren yüksek bilirubin düzeylerine ulaşır veya o düzeyi aşarsa kan değişimi uygulanır.

Farmakolojik tedavi olarak olarak risk faktörü olan bebeklere IVIG (2gr/kg) tedavisi uygulanır. Fenobarbital tedavisi artık uygulanmamaktadır.

## 2.2 İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI <sup>4,5</sup>

İdrar yolu enfeksiyonları çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardandır. Tüm enfeksiyonların %5-6'sını oluşturur. Tüm yaş gruplarında görülür. Belirtisiz de seyredebileğinden tam olarak insidansı bilinmemektedir. Yaş, immün sistem, anatomik faktörler gibi faktörler idrar yolu enfeksiyonu gelişme riskini etkilemektedir <sup>5</sup>

Yenidoğan bebeklerde idrar yolu enfeksiyonları (İYE), bebek ve çocuklardaki İYE'den farklılık gösterir. İdrar yolu enfeksiyon sıklığı yenidoğan bebeklerde daha fazladır, erkek cinsiyette daha sık gözlenir ve genellikle bakteriyemiye veya altta yatan bir böbrek veya idrar yollarına ait bir anomaliye eşlik eder. Bu nedenle yenidoğanlarda İYE varlığında sistemik enfeksiyonlar ve böbrek ve idrar yollarının fonksiyonel anomalileri incelenmelidir. Ayrıca üst üriner sistem enfeksiyonları (örn. piyelonefrit) böbrekte parankimal skarlara ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabileceği için dikkat edilmelidir. **Çocuklarda İYE tanısını koymanın ve tedavi etmenin asıl amacı tekrarlayan İYE'leri ve akkiz böbrek hasarını önlemektir<sup>4</sup>**

## 2.2.1 Epidemiyoloji ,Etiyoloji ve Patogenez<sup>4</sup>

### Epidemiyoloji

Zamanında doğan, ateşi olan bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sıklığı **%7-15'dir**.<sup>1,2</sup> Erkeklerin %2'sinde, kızların ise %8'inde İYE gelişmektedir. Prematüre bebeklerde sıklığı tam olarak bilinemesi de, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça risk artmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonları tipik olarak yaşamın 2. veya 3. haftasında başlar<sup>41</sup>; yenidoğanlarda bakteriyemiye de ikincil olabilmesine rağmen bakteriyemisi olan hastalarda yaşamın ilk birkaç gününde insidansı düşüktür (<%2).<sup>43</sup> **Yenidoğan döneminde İYE için en önemli risk faktörlerinden birisi erkek cinsiyettir; diğer risk faktörleri arasında prematürite, yüksek ateş ( $\geq 38$  °C) ve beyaz ırktan olmak sayılabilir.** Erkeklerde gelişen İYE'lerin çoğu ilk 3 ay içindedir ve sünnetsiz erkek bebeklerde sıklığı 10 kat daha fazladır. Üç aylıktan küçük, ateşli, sünnetsiz çocuklarda İYE prevalansı %2.4 iken, sünnetsiz çocuklarda bu oran %20.1; 6-12 aylık sünnetsizlerde %7.3 iken, sünnetsiz ateşi olan erkek çocuklarında oran %0.3'tür. Daha sonraki yaşlarda hem sünnetsiz, hem de sünnetsiz erkek bebeklerde sıklığı hızlıca düşer ve hayat boyunca kızlarda daha fazla gözlenir .<sup>44</sup>

### Etiyoloji<sup>4,5</sup>

Hayatın **ilk 3 ayında erkek bebeklerde** kız bebeklere göre daha sık idrar yolu enfeksiyonu görülmektedir. **3 aydan sonra ise kız çocuklarında** daha sık görülmeye başlar ve çocukluk ve adolesan dönemi boyunca da kız çocuklarında daha fazla görülmeye devam eder. Bu farklılığın sebebi muhtemelen anatomik farklılıktan kaynaklanmaktadır. Erken bebeklik döneminde **sünnetsiz erkek çocuklarında prepisyumda kolonize olan bakteriler aracılığı ile** idrar yolu enfeksiyonu gelişmektedir. Daha büyük yaşlarda kız çocuklarında daha sık görülmesi ise anatomik olarak **üretranın kısa oluşu** nedeniyledir. Bunun yanında idrar yollarının doğuştan malformasyonları çeşitli mekanizmalar ile idrar yolu enfeksiyonuna yatkınlığı artırmaktadır. Mesane disfonksiyonu, idrar yollarında taş gibi yabancı cisimler, ureter anomalileri gibi durumlarda idrar yolu enfeksiyon sıklığı artmıştır.<sup>45</sup> Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları için risk faktörleri şöyle sıralanabilir:

1. Sünnet olmamış olmak
2. İşeme disfonksiyonu
3. Kabızlık
4. Cinsel aktivite
5. Üriner kateter

Bazı çalışmalarda sünnetsiz çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu gelişme riskinin sünnet olmuş çocuklara göre 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>46</sup> İşeme sırasında detrusor kası kasılırken eksternal sfinkter gevşer ve böylece idrar akımı sağlanır. Bu koordinasyonun bozulması sonucu mesane boşalması tam olarak gerçekleşmez ve rezidü idrar kalır. Bu rezidü idrar bakterilerin kolonizasyonun için ortam oluşturur ve bir sonraki işeme sırasında bakteri iler kontamine olmuş idrar üretire geri kaçarak üst üriner sistem enfeksiyonuna neden olabilir. İdrar inkontinansı, enürezis, ani işeme hissi gibi belirtiler mesane disfonksiyonun belirtileri olabilir. Kabızlık nedeniyle genişlemiş olan rektum, ön komşuluğundaki mesaneye baskı uygulayarak mesane disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonlarında en sık görülen etken *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleridir. Bunların da içinde en sık idrar yolu enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli*'dir. *Streptococcus saprophyticus* ise cinsel olarak aktif adolesanlarda en sık ikinci etken olarak öne çıkmaktadır. Üriner kateterler hastanede yatan hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olabilir. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarda etkenler genellikle *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Serratia* gibi etkenlerdir. Bunların yanında enterik bakterilerin tamamı asendan yol ile idrar yolu enfeksiyonuna neden olabilir. Asendan yolun dışına nadiren hematojen yol ile de idrar yolu enfeksiyonu gelişebilmektedir. Bu durumda daha çok pyelonefrit, renal apse gibi komplike enfeksiyonlar görülmektedir .

**Zamanında doğan bebeklerde en sık *E. coli* (%80) izlenmektedir. *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* ve *Citrobacter* ve gram-pozitif patojenler de (Koagulaz negatif *Staphylococcus* türleri, *Enterococcus* ve nadiren *Staphylococcus aureus*) İYE'ye neden olmaktadır. Prematüre bebeklerde ise İYE daha ziyade nozokomiyal enfeksiyonlara ikincil olduğu için *Klebsiella* ve koagulaz negatif *Staphylococcus*'lar etkindir, *E.coli* daha az görülür. Özellikle 1000 gr altı bebeklerde *Candida* türleri de siktir<sup>48</sup>. İdrar**

yolu enfeksiyonu olan yenidoğan ve bebeklerin dörtte üçü erkek cinsiyettir<sup>41</sup>. Bunun en önemli nedeni erkek bebeklerde altta yatan anomalilerin daha sık olmasıdır. Üç aylıktan küçük ve idrar yolu enfeksiyonu geçiren bebeklerin yaklaşık %30-50'inde böbrek veya idrar yolları anomalileri gözlenmektedir, en sık gözlenen anomali vezikoüretal reflüdür. Gözlenen diğer anomaliler üriner obstrüktif lezyonlar (örn. üreteropelvik bileşke veya üreterovezikal bileşke obstrüksiyonu, posterior üretral valv), ektopik ureter ve renal parankimal (örn. polikistik hastalıklar, renal displazi) bozukluklardır. Üriner idrar akışının yetersiz olması, mesane boşaltımının yetersiz olması, anatomik bileşkelere tam olmaması ve enfekte idrarın yukarı doğru kaçışı nedeniyle enfeksiyon gelişmektedir. Ayrıca erkek çocuklarında işeme basıncı daha düşüktür, maturasyonla birlikte basınç artar; bu nedenle de erkeklerde İYE daha sıktır. Prematüre bebeklerde anomali sıklığı fazla değildir .

### **Patogenez<sup>5</sup>**

İdrar yolu enfeksiyonlarından en sık **asendan yol** ile enfeksiyon gelişmektedir. En sık etken olan gram negatif enterik bakteriler asendan yol ile önce mesaneye, ardından da ureter aracılığı ile böbrek parankimine ulaşabilmektedir. En sık görülen etken olan *E. coli*'nin temel virülans faktörü üroepitele tutunmasıdır. Bakterinin pilisinde bulunan ve eritrositlerin P1 antijenine de bağlanarak aglütinasyon sağlayan, bu nedenle ***P fimbriya*** olarak da adlandırılan özel bir protein aracılığı ile üroepitele tutunur. P fimbriyanın ucunda bulunan en önemli *adezin* proteini olan *PapG adezin* molekülü de bu adezyonda önemli bir rol oynar. *PapG adezinlerin* çeşitli alt grupları farklı virülans oluşturmaktadır. Özellikle sınıf II *PapG adezin* proteini özellikle anatomik olarak normal bireylerde pyelonefrit tablosuna neden olan *E. coli* şuşlarında tespit edilmiştir. Distal ve toplayıcı tübüllerde P fimbriya için reseptör bulunması nedeniyle bu şuşlar pyelonefrit gelişimi için risk oluşturmaktadır.<sup>49</sup> *E. coli*'nin diğer virülans faktörleri arasında K antijeni, lipopolisakkaritler, alfa-hemolizin ve demir bağlama kapasitesinin yüksek olması sayılabilir. Bunlarda lipopolisakkaritlerin bir komponenti olan Lipid A'nın renal hücrelere direk toksik etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>50</sup> Alfa-hemolizin ise renal hücrelerin hücre membranında porlar oluşturarak apoptozisi indükler. Bakterilerin renal parankime ulaşması ile birlikte immün sistem uyarılır. Ortamda düzeyi artan sitokinler nedeniyle granülositler uyarılır ve toksik maddeler salgılanır. Bunlardan en önemlisi süperoksit radikalleridir. Süperoksit radikalleri bakterilere toksik olduğu gibi



renal tübüler hücrelere de toksik etki yapar. Bunun sonucunda ortaya çıkan enflamasyon nedeniyle mikrovasküler trombozlar, ardından doku iskemisi ile birlikte nekroz gelişir. Böylelikle renal skar gelişim tamamlanmış olur .<sup>45</sup>

## 2.2.2 Klinik ve radyolojik bulgular<sup>4,5</sup>

### Klinik Bulgular

Sistiti olan çocukların çoğunda idrar sıklığında artma (**poliüri**), idrar yaparken yanma hissi (**dizüri**) ve acil işeme hissi (**urgency**) ile doktora başvurmaktadır. **Alt karın ağrısı** ya da **suprapubik ağrı** eşlik edebilir. Ateş eşlik edebilir ancak çok yüksek derecelere ulaşmaz. İdrar rengine bulanıklaşma ve kötü koku anne-babalar tarafından fark edilebilir. Akut pyelonefrit ise daha gürültülü bir tablo ile hekime başvurur. **Titreme ile yükselen ateş, yan ağrısı, kusma**, bazen ishal (peritoneal iritasyona bağlı olarak) görülebilir. Kusma ve ateş özellikle ön planda görülür. Bunlara ek olarak alt üriner sistem enfeksiyonu bulguları (poliüri, dizüri, ‘urgency’ gibi) da görülebilir. Bir yaşın altındaki bebeklerde başka herhangi bir bulgu olmaksızın sadece yüksek ateş ilk başvuru bulgusu olabilmektedir.<sup>45</sup>

Amerikan Pediatri Akademisi’nin en son rehberine göre ateş odağı bulunamayan tüm bebeklerden üriner kateterizasyon ya da suprapubik aspirasyon ile idrar rneği, herhangi bir antibiyotik verilmeden önce mutlaka alınmalıdır. Torba ile alınan idrar rneklelerinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğu için önerilmemektedir. Torba idrarı yalnızca alındıktan sonra ilk 1 saat içerisinde değerlendirilmişse anlamlı olmaktadır. Bir saatten sonra duyarlılığı düşüktür.<sup>59</sup>

Fizik muayenede yalnızca üriner sistem değil tüm sistemik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle tanı almamış kronik renal hastalığı olan çocuklarda kan basıncı ykseklıği tespit edilebilir. Tüm hastaların mutlaka kan basıncı ölçülmelidir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda büyüme geriliği görülebileceğinden vücut ölçüleri ve persentilleri mutlaka değerlendirilmelidir. Karın muayenesinde apse, hidronefroz nedeniyle büyümüş böbrekler muayene edilebilir. Karın ağrısı durumunda ağrının lokalizasyonu ve kostovertebral aı hassasiyeti olup olmadığı değerlendirilmelidir. Pyelonefritlerin çoğunda kostovertebral aı hassasiyeti

görülmektedir. Ancak bu bulgu daha çok büyük çocuklarda görülen bir bulgudur. Mesane disfonksiyonu olan hastalarda altta yatan nörolojik hastalığa bağlı (meningomyelose, tehered kord gibi) nörolojik bulgular görülebilir. Böyle hastalarda mesane disfonksiyonunu öngörmek açısından rektal sfinkter tonusuna bakılabilir .<sup>45</sup>

Yenidoğan bebekte klinik bulgular özgül değildir. Term bebekler **letarjik, huzursuz, takipneik, siyanotik ve akut hasta görünümde** olabilirler. En sık gözlenen klinik belirtiler **ateş (%20-40), büyüme yetersizliği (%15-43), sarılık (%3-41), kusma (%3-41), ishal (%3-5)** ve beslenme yetersizliğidir.<sup>41</sup> Prematüre bebeklerde ise bu bulgulara eşlik eden **apne ve hipoksi** görülebilir. Tüm ateşli yenidoğanlarda olduğu gibi bu bebeklerden de tam kan sayımı, akut faz reaktanları, kan kültürü ve idrar kültürü alınmalı ve diğer enfeksiyonlar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir .

### **Radyolojik Bulgular**

Çocuklarda radyolojik taramada amaç tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları risk faktörlerini saptamak, üriner sistemin doğumsal anomalilerini saptamak (VUR, Obstrüksiyon vs) , renal skarı / skar riski yüksek hastayı saptamak, skarı önlemek ,radyasyonu, maliyeti, komplikasyonları azaltmaktır.<sup>100</sup>

İdrar yolu enfeksiyonlarında görüntüleme yöntemlerine başvurulması gereken durumlar aşağıdakılardır.<sup>45</sup>

1. Akut pyelonefrit şüphesi
2. İlk idrar yolu enfeksiyonu olan erkek çocuklar
3. 3 yaş altındaki ilk idrar yolu enfeksiyonu olan kız çocukları
4. 3 yaş ve üzerinde ikinci idrar yolu enfeksiyonunu geçiren kız çocukları
5. 3 yaş ve üzerindeki kız çocuklarında ilk idrar yolu enfeksiyonu geçirdiğinde aşağıdaki durumların bulunması:
  - Ailede renal hastalık öyküsünün bulunması
  - Anormal işeme paterni
  - Büyüme geriliği

- Hipertansiyon
- İdrar yolu anomalisi olanlar
- Uygun tedaviye rağmen belirti ve bulguların gerilememesi<sup>59</sup>

Febril İYE'si olan tüm bebeklere **renal ultrasonografi (USG)** yapılmalıdır. Renal USG'nin amacı altta yatan bir patolojiyi tespit etmek, böbrekte parankimal bir hasar olup olmadığını görmek ve daha sonra böbreğin büyümesini takip etmektir. Ancak karın USG'nin normal olması, vezikoüreteral reflü veya renal skarlanma olmadığını göstermez. Renal USG'nin zamanlaması bebeğin klinik durumuna göre değişir. Kliniği kötü bebeklerde renal USG'nin tedavinin ilk birkaç günü içinde yapılması önerilir; nedeni olası bir renal veya perirenal bir apsenin veya obstrüktif bir üropatiyle beraber olan piyonefrozun tespit edilmesidir. Ancak bebeğin kliniği düzeliyorsa USG daha ileri bir tarihte de yapılabilir, zira inflamasyon nedeni ile böbrek boyutu, şekli ve ekojenitesinde değişiklikler olabilir ve özellikle de daha sonraki böbrek büyümesinin değerlendirilmesinde yanlışlıklar olabilir. Bu gruptaki hastaların yaklaşık %15'inde bir anomali saptanmakta, %1-2'si ise daha ileri tetkik, konsültasyon veya cerrahiye ihtiyaç duymaktadır.<sup>59-60</sup>

2011 yılı Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) klavuzunda 2-24 aylık febril İYE geçiren bebeklerde işeme sistoüretrografisi (VCUG) her bebeğe önerilmemekte, her bebeğe önce renal USG çekilmesi, renal USG'de hidronefroz veya skarlaşma veya yüksek dereceli bir vezikoüreteral reflü (VUR) düşünülüyorsa VCUG çekilmesi önerilir.<sup>59</sup>

### **NICE 2007 KRİTERLERİ<sup>100</sup>**

#### **ÜRİNER ULTRASONOGRAFİ (USG)<sup>100</sup>:**

- < 6 Ay
- Atipik İYE – Tekrarlayan İYE

#### **Atipik İdrar Yolu Enfeksiyonu<sup>100</sup> :**

- Ağır Hastalık Hali
- Karında Kitle (Böbrek-mesane)
- Kreatinin Yüksekliği
- Sepsis
- E.Coli Dışı Etmen

#### **Tekrarlayan İYE<sup>100</sup> :**

- İki ve ya ikiden fazla fazla Piyelonefrit
- Bir Piyelonefrit + Bir veya birden fazla Sistit
- Üç ve ya üçten fazla sistit

#### **İşeme Sistoüretrografisi(VCUG) <sup>100</sup>:**

- < 6 AY
- Tekrarlayan İYE – 6 Ay-3 Yaş USG Anormalse

#### **Teknesyum İşaretli Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi (Tc –DMSA)<sup>100</sup>:**

- 0-3 Ay

Vezikoüreteral reflü olsun veya olmasın, ilk febril İYE atağından sonra hastaların yaklaşık üçte biri 1-2 yıl içinde tekrar enfeksiyon geçirir. İkinci kez enfeksiyon geçirenlerin %10'undan azı bir iki yıl içinde 3 veya daha fazla enfeksiyon geçirmektedir. Bu nedenle febril İYE geçiren bir çocukta ateş olduğunda akla idrar yolu enfeksiyonunun tekrarlayabileceği gelmelidir. Tekrarlayan enfeksiyon oranları kız ve erkek cinsiyetlerde aynı gözlenmektedir. Piyelonefrite bağlı akut değişiklikleri ve renal skarlanmayı belirlemek için renal teknesyum ile işaretli dimerkaptosüksinik asit (99m Tc-DMSA) sintigrafi çekilmelidir. **İlk febril İYE'nin ardından çocukların %15'inde DMSA sintigrafide skarlaşma gözlenir.** Genel inanışın aksine bebeklerde skarlaşma oranı daha büyük çocuklardakine benzer ya da daha azdır.<sup>62</sup> İlk DMSA'da skarlaşma

olmayan hastaların takibinde tekrarlayan İYE atakları ile gelişen yeni skar oranı düşüktür. 3-4 yaşlarında iken ilk İYE'lerini geçiren ve ilk USG ve DMSA tetkikleri normal olan çocukların 2-11 yıl sonraki takiplerinde hepsi 3-4 kez enfeksiyon geçiren çocuklarda olmak üzere %4 çocukta skarlaşma izlendiği gözlenmiştir.<sup>62</sup> DMSA ile nükleer çalışmanın akut piyelonefrit ve daha sonra gözlenen skarlaşmayı tespit etmedeki duyarlılığı tek başına renal USG'den ya da VCUG'den daha fazladır. Ancak ilk febril İYE'de DMSA nükleer tetkik rutin önerilmemektedir. DMSA'da radyasyon dozu düşük olmasına rağmen, böbrek yetmezliği söz konusu ise doz artabilir.<sup>60</sup>

### 2.2.3 Tanı ve Tedavi<sup>4,5</sup>

#### Tanı

İdrar yolu enfeksiyonlarının tanısında şüphesiz idrar incelemesi ilk sırada gelir. Uygun koşullarda alınmış idrar örneği özellikle etken mikroorganizma açısından önemli bilgiler verebilmektedir. Tuvalet eğitimi almış çocuklarda orta akım idrar yakalama ile alınan idrar örneğinde mililitrede 105 koloni oluşturan ünite ('colonyforming unit'-CFU/ml) varlığında anlamlı oranda bakteriüri varlığından bahsedilebilir. **Orta akım yakalama** ile idrar alınması için çocuktan tuvalete idrarını yapması istenir. İlk idrar akışı başladıktan sonra idrar örneğinin alınacağı kap idrar akımının altına getirilir. Bir miktar alındıktan sonra çekilir. İdrar akışının sonuna kadar beklenmemelidir. Orta akım idrar alınmasındaki amaç, ilk akış ile birlikte distal üretrada bulunan bakterilerin yıkanarak temizlenmesi böylece yanlış pozitif sonuçlara neden olmamasıdır. Orta akım idrarının alınmasından önce perinenin temizlenmesi artık önerilmemektedir. Eğer tuvalet eğitimi olmayan bir çocuksa idrar örneği, **üretral kateter** aracılığı ile ya da **suprapubik aspirasyon** ile alınabilir. Çocuğun yaşına uygun üretral kateter ya da beslenme sondası kullanılabilir. Kateter üretral açıklıktan ilerletilmeden önce az miktarda iyodin solüsyonu ile temizlenmelidir. Kateter ilerletildikten sonra gelen ilk birkaç damla idrar dışarı akıtılmalı ve daha sonra gelen idrar steril bir kaba alınmalıdır. Bu şekilde alınan bir idrar örneğinde **50,000 CFU/ml** ve daha fazla bakteri varlığında idrar yolu enfeksiyonu için anlamlı kabul edilmektedir. Üretral kateter dışında suprapubik aspirasyon ile alınan idrar örneği, distal üretra bypass edilerek geçildiği için herhangi bir miktarda görülen bakteri anlamlı olarak kabul edilir. Kültür için alınan

idrar örneği hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler için olan besi yerlerine ekilir.

Piyüri santrifüje edilmiş idrar örneğinde lökosit sayısının 10/mm<sup>3</sup> ve daha fazla olması olarak tanımlanır ve idrar yolu enfeksiyonlarında sık görülen bir bulgudur. Ancak idrar yolu enfeksiyonlarına özgü bir bulgu değildir. Kawasaki hastalığı, streptokok enfeksiyonları , akut apandisit, akut gastroenterit ve başka bir nedene bağlı ateş durumlarında da piyüri görülebilmektedir. Aynı şekilde piyürinin olmaması idrar yolu enfeksiyonunu dışlamaz. Erken dönemde alınan örneklerde piyüri görülmeyebilir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada idrar yolu enfeksiyonlarında idrar incelemesinde **>10 lökosit/mm<sup>3</sup> ve bakteriüri varlığı** en yüksek duyarlılığa sahip yöntem olarak gösterilmiştir.<sup>51</sup>

Mikroskopik incelemesinin yanında dipstik ile idrar incelemesi de önemli bilgiler vermektedir. Lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği dipstik ile belirlenebilir. İdrar örneğinde nitrit pozitifliği idrarda gram negatif bakteri varlığının bir göstergesidir. Ancak idrardaki nitratın bakteriler tarafından nitrite dönüştürülmesi yaklaşık 4 saat aldığından idrar örneğinde pozitif bulunabilmesi için en az 4 saat mesane içerisinde idrarın beklemiş olması gerekir. Bu nedenle en uygun idrar sabah alınan ilk idrardır. Bunun mümkün olmadığı zamanlarda büyük çocuklarda idrarı biraz tuttuktan sonra alınması daha uygun olabilir. Nitrit testi gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında veya nitrit üretmeyen bakteri (enterokoklar ve pseudomonas) enfeksiyonlarında negatif bulunur. Dipstik ile nitrit testinin idrar yolu enfeksiyonlarında duyarlılığı yüksek iken özgüllüğü düşüktür. Negatif olması idrar yolu enfeksiyonunu dışlamaz. Benzer şekilde birçok çalışmada lökosit esteraz testinin duyarlılığı %89 iken özgüllüğü %52,9 olarak bulunmuştur. Hem lökosit esteraz testi hem de nitrit testi birlikte pozitif bulunduğunda %80-90 oranında duyarlılık ve %60-98 oranında özgüllüğe sahiptir. Her ikisinin de negatif olması durumunda %100 negatif prediktif değere sahiptir.<sup>45,52,53,55</sup>

Tam idrar incelemesi idrar yolu enfeksiyonlarında oldukça yardımcı bir yöntem iken alt üriner sistem ya da üst üriner sistem enfeksiyonu ayırımını yapmaz. Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri pyelonefrit olgularında daha yüksek bulunmuştur. Prokalsitonin CRP'ye göre daha yüksek

duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve bazı çalışmalarda prokalsitonin düzeyi ile renal parankim tutulumu arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir.<sup>45,54</sup>

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı klinik ve laboratuvar değerlendirmeye dayalıdır. Kesin tanıda ise kültürde etken mikroorganizmanın gösterilmesi esastır. Ancak özellikle sık antibiyotik kullanımının olduğu bölgelerde kültürde etken gösterilemeyebilir. Bu durumda hastanın klinik değerlendirmesi ile birlikte radyolojik yöntemlere başvurulabilir. Akut pyelonefrit tanısında ve akut sistitten ayırımında DMSA sintigrafi en kesin bilgi veren tetkik olmaktadır. Ancak radyasyon maruziyeti nedeniyle rutin olarak önerilmektedir. Alt üriner sistem enfeksiyonlarında tek başına tam idrar incelemesi ve idrar kültürünün değerlendirmesi tanı için yeterli olmaktadır. Ancak ateşin eşlik ettiği, üst üriner sistem enfeksiyonu düşündürecek bulgulara sahip olan çocuklarda idrar incelemesinin yanında tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve renal görüntüleme yöntemleri tanı için kullanılmalıdır. Periferik kanda yüksek lökosit sayısı, artmış akut faz reaktanları üst üriner sistem enfeksiyonunu destekler. Özellikle küçük bebekler ürosepsis açısından risk altında olduğundan yüksek lökosit sayısı ve yüksek akut faz reaktanları mutlaka önemsenmelidir<sup>5</sup>.

2 ay-24 aylık çocuklarda İYE tanısını koymak için gereken kriterler belirlenmiş olmasına rağmen, yenidoğan bebekleri kapsayan çalışmalar fazla olmadığı için yenidoğan-2 aylık bebeklerde bu kriterler belirlenmemiştir.<sup>60</sup> İki ay-24 aylık febril çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu tanısı koyabilmek için hem idrar tetkikinde piyüri /bakteriüri gözlenmeli; hem de uygun alınmış bir idrar kültüründe 50.000 CFU/ml üropatojen üremelidir. Piyüri tanısı, ya idrar mikroskopisinde lökosit görülmesi ya da lökosit esterazın pozitif olmasıyla konur. İdrar tetkiki, idrar kültürü kadar değerli değildir; ancak idrar kültürü sonuçları en az 24 saat sonra elde edilebildiğinden idrar tetkikini değerlendirmek gerekir. İdrar tetkiki perineye yapıştırılmış torbaya alınan idrardan gönderilebilir, ama idrarın taze olması (1 saat içinde tetkiki gerekir), hemen buz içinde tetkike gönderilemiyorsa buzdolabında bekletilmesi ve en geç 4 saat içinde incelenmesi gerekir. En sık kullanılan testler hızlı idrar çubuğu testinde lökosit esteraz ve nitrit bakılması ve mikroskopisinde de beyaz küre ve bakteri olup olmadığının incelenmesidir. Nitrit, besinlerdeki nitratın enterik bakteriler tarafından nitrite çevrilmesi sonucu oluşur ve oluşması için en az 4 saat gerekir. Bu nedenle sık sık idrar yapan küçük bebeklerde nitritin idrarda olması İYE için anlamlı, ancak negatif olması

anlamalı değildir. Lökosit esteraz testinin de bebeklerde özgülüğü, duyarlılığı kadar yüksek değildir. Bu nedenle lökosit esteraz testinin pozitif olduğu durumlar iyi değerlendirilmelidir, çünkü yanlış pozitiflik sıktır. Çocuklarda bir streptokok enfeksiyonu veya egzersiz gibi bir durumda idrarda beyaz küre görülmesi normaldir ve idrarda beyaz küre bulunması her zaman İYE olduğunu düşündürmez. Bununla birlikte henüz enflamasyon başlamamışsa bir çocukta İYE olmasına rağmen idrarda piyüri görülmeyebilir. **Piyüri, santrifüj edilmiş idrarda her büyük sahada 5'ten fazla lökosit (~ 25 lökosit/ $\mu$ L) görülmesidir.** Eğer bir Thoma camı kullanılıyorsa santrifüj edilmemiş idrarda her  $\mu$ L'de en az 10 lökosit görülmesinin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Santrifüj edilmemiş idrarın gram boyamasında 10 ayrı sahada en az bir gram negatif bakteri görülmesinin duyarlılığı ve özgülüğü ve pozitif prediktif değeri yüksektir.<sup>61</sup> Otomatik idrar tetkik analizleri daha sık kullanılmakta olup, beyaz küre, eritrosit ve skuamoz epitelyum hücreleri için oldukça iyi korelasyon vardır.

İdrar kültürü ya kateterizasyon yöntemi ile, ya da suprapubik aspirasyonla alınmalıdır. Suprapubik aspirasyon ile idrar kültürü alma başarısı %23-90 arasında değişmektedir, ultrasonografi eşliğinde yapıldığında başarı şansı daha fazladır. Ancak suprapubik aspirasyon ile idrar almak kateterizasyon yöntemine göre daha ağırlıdır. Bebeklerin en az 1 saattir idrar yapmadığından emin olduğunda idrar kültürü alınmalıdır. İdrar kültürü alırken idrar kültür kabı hazırda bulundurulmalıdır, çünkü bebeklerin çoğu uyarıldığında kendiliğinden idrarlarını yapabilir. Kateter ile örnek alınırken veya kendiliğinden işeme sırasında üretral kontaminasyondan kaçınmak için ilk birkaç damla idrarın akıtılmasında yarar vardır. Kültür, perineye yapıştırılan idrar torbası ile alınmamalıdır. İdrar torbası ile alınan kültürlerde yalancı pozitiflik oranı fazladır. İdrar kültürü laboratuvara buz içinde gönderilmelidir. Eğer gönderilemeyecekse buzdolabında bekletilmelidir.

Suprapubik aspirasyon ile alınan kültürde üriner sistem patojenlerinin bir koloni bile üremesi (bir koloni 1000 CFU/ml) anlamlıdır. Kateter ile alınan kültür için yenidoğan bebekte belirlenmiş kesin bir kriter olmasa da tek bir üropatojenin 50.000 CFU/ml'den fazla üremesi veya idrar tetkikinde piyüri varsa 10.000 CFU/ml arası üremesi İYE tanısını düşündürebilir.



İki yaş altı çocuklarda santrifüj edilmiş idrarda her büyük sahada 5'den fazla lökosit görülmesi(25 wbc/ µl)santrifüj edilmemiş idrarda 10'dan fazla lökosit görülmesi ile idrar çubuğu test sonuçları benzerken; 2 yaş üstünde Gram boyama ya da idrar çubuğu testleri daha güvenilirdir.<sup>62</sup>

İdrar yolu enfeksiyonları ürosepsise neden olabileceği için kan kültürü alınmalıdır. **Ürosepsis riski %4-7 arasında değişir.**<sup>41,42</sup> Yenidoğan döneminde idrar yolu enfeksiyonu olan bebeklerin yaklaşık %13'ünde ilk üç günde aynı mikroorganizmanın kan kültüründe ürediği gösterilmiştir. Prematür bebeklerde, özellikle gebelik yaşı 26 haftadan küçük bebeklerde ürosepsis riski daha fazladır. Bakteriyemi daha çok nozokomiyal İYE'de gözlenir, toplum kaynaklı İYE'de daha azdır (%24.2'e karşın %10.4).Bebeklerin mutlaka menenjit açısından da değerlendirilmesi gerekir. İyi görünmeyen ve ateşi olan İYE'li bebeklerde lumbal ponksiyon yapılabilir, Çünkü İYE'si olan bebeklerin %1-3'ünde menenjit de tespit edilmiştir.<sup>63,65</sup>

### **Tedavi<sup>4,5</sup>**

İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinin iki amacı vardır; **birincisi hastalığın tedavi edilmesi, ikincisi ise renal fonksiyon kaybının ve ciddi sekellerin önlenmesidir.** Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde hastanın yaşı, enfeksiyonu yeri (akut pyelonefrit ya da sistit), hastanın genel durumu, hastanın tedaviye uyumu gibi faktörler göz önüne alınarak belirlenmektedir. Oral ya da parenteral tedavi seçenekleri de yine aynı faktörlerden etkilenmektedir. Seçilecek antibiyotiklerin böbrekten metabolize olarak burada daha yoğun miktarda bulunmasına ve aynı zamanda toksik etkilerinin olmamasına dikkat edilmelidir. Antibiyotik seçiminde etken mikroorganizmanın duyarlılığı esastır. Ancak kültür sonuçlarının geç çıkması nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisine sıklıkla başlanmaktadır. Bu amaçla en sık görülen etken *E. coli* olduğu için o bölgenin direnç durumu da göz önünde bulundurularak antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Eğer hastada pyelonefrit şüphesi yoksa genel durumu iyiye antibiyotik başlamadan kültür sonuçları beklenebilir. Ancak genel durumu iyi olmayan ve pyelonefrit şüphesi olan hastalarda beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Hastaların çoğu ayaktan tedavi edilebilir. Özellikle genel durumu iyi, oral beslenme güçlüğü olmayan ve evde takip edilmeye uygun, ebeveynlerin bu sürece dâhil olabildiği hastalar ayaktan tedavi edilebilirler. Tedavi süresi konusunda çeşitli

görüşler olmakla birlikte genel kanı **oral antibiyotikler ile 7-10 gün, intravenöz antibiyotiklerle 2-4 gün ve ardından oral tedavi ile toplamda 10 gün tedaviye devam edilmesi şeklindedir.** Bazı yayınlar ise 7-14 gün devam edilmesini önermektedir. Tedavide seçilebilecek oral ve parenteral antibiyotikler aşağıda özetlenmiştir.<sup>59</sup>

#### **Peroral kullanılan antibiyotikler :**

- CAM ,20-40 mg/kg/gün, 3 doz
- TMP-SMX 6-12 mg/kg/gün TMP, 2 doz
- Sulfisoksazol 120-150 mg/kg/gün, 4 doz
- Sefuroksim aksetil , 20-30 mg/kg/gün, 2 doz
- Sefaleksim 50-100 mg/kg/gün, 4 doz
- Sefiksim 8 mg/kg/gün, tek doz
- Sefpodoksim 10 mg/kg/gün, 2 doz
- Sefprozil 30 mg/kg/gün, 2 doz

#### **İntravenöz kullanılan antibiyotikler :**

- Sefotaksim 150 mg/kg/gün, 3-4 doz
- Seftazidim 100-150 mg/kg/gün, 3 doz
- Gentamisin 7,5 mg/kg/gün, 3 doz
- Tobramisin 5 mg/kg/gün, 3 doz,iv
- Piperasilin , 300 mg/kg/gün, 3-4 doz
- Seftriakson 75 mg/kg/gün, tek doz

2 ay- 24 aylık bebeklerde oral ve parenteral tedavi arasında klinik yanıt bakımından farklılık yoktur. Ancak yenidoğan bebeklerde ürosepsis riski yüksek olduğu için parenteral tedavi tercih edilmelidir. Ampisilinaminoglikozid veya ampisilin-3.kuşak

sefalosporin birlikteliği ampirik tedavi için uygundur. Kültür sonucu alınınca antibiyotikler, antimikrobiyal duyarlılık sonucuna göre gözden geçirilmelidir .Tedavi verilme şekli ve süresi konusunda tam bir fikir birliği olmamakla beraber süre en az 4 günü parenteral olmak üzere 7-14 gün arasındadır

#### **2.2.4 Profilaktik Tedavi ve Prognoz <sup>4,5</sup>**

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda antibiyotik profilaksisi ile ilgili birçok görüş vardır. Özellikle altta yatan anatomik bozukluğu olan hastalarda düşük doz antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Yapılan çalışmaların bazıları etkisiz olduğunu söylese de genel kanı düşük doz antibiyotik profilaksisinin tekrarlayan semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarını önlediği ve önemsenmeyecek kadar az yan etkisinin olduğu şeklindedir.<sup>14</sup> Trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin, sulfisoksazol, nalidiksik asit, metanamin mandelat profilaksi amacıyla kullanılabilir antimikrobiyal ilaçlardır. Profilaksi amacıyla kullanılabilir antibiyotikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.<sup>69</sup>

#### **Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Profilaktik Kullanılan P.O Antibiyotikler<sup>69</sup>**

- TMP-SMX 2 mg/kg TMP (10 mg/kg SMX) günde tek doz, gece yatarken ya da haftada iki gün
- Nitrofurantoin 1-2 mg/kg, günde tek doz
- Sulfisoksazol 10-20 mg/kg günde 2 kez
- Nalidiksik asit 30 mg/kg günde 2 kez
- Metanamin mandelat 75 mg/kg günde 2 kez

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında probiyotik kullanımı ile ilgili de çok fazla güvenilir bilgi yoktur. Bazı yayınlarda okul çağındaki çocuklarda veya benign prostat hipertrofisi olan erişkin erkeklerde faydalı bulunduğu bildirilmiştir. Çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarını önleme konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.<sup>68</sup>

İlk semptomatik İYE'den sonra en fazla izleyen ilk 2-6 ay içinde olmak üzere çocukların yaklaşık üçte birinde İYE tekrarlamaktadır.<sup>70</sup> İdrar yolu enfeksiyonu geçiren veya vezikoureteral reflüsü olan çocuklarda antibiyotik profilaksisi şimdiye değin yaygın olarak yapılmasına rağmen metanaliz çalışmaları Grade 3-4 arası VUR'u olan bebeklerde ve VUR'u olmayan bebeklerde profilaktik antibiyotik kullanımı ile tekrarlayan İYE/piyelonefrit sıklığının azalmadığı gösterilmiştir.<sup>60</sup> İsveç Reflü Grubu'nun 1-2 yaş arası Grade 3 ve 4 VUR'u olan çocukları 3 gruba randomize ederek yaptıkları çalışmada profilaksi alan kız çocuklarında İYE sıklığının profilaksi almayanlara göre daha az olduğu, ancak erkek çocuklarında profilaksinin yararlı olmadığı gösterilmiştir. Profilaksi alan grupta tekrarlanan DMSA'da yeni bir skar gözlenmezken, profilaksi almayan grupta yeni skarlar gözlenmiştir.<sup>71,73</sup> Amerikan Üroloji Derneği ise 1 yaş altında VUR'u olan çocuklara profilaksi verilmesini önermektedir.<sup>74</sup> Ancak bu konuda yapılan Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) çalışması sonuçlarında Grade 3-4 VUR'u olup profilaksi alan hastalarda tekrarlayan İYE sıklığı profilaksi almayanlardan farklı bulunmamıştır.<sup>75,76</sup> Antenatal hidronefrozu olup antibiyotik profilaksisi alan hastaların, ilk 2 yıl izlendiği metaanaliz çalışmasında da İYE sıklığı arasında bir fark gözlenmemiştir (%9.9'a karşın %8.3). Düşük grade'li hidronefroзда (renal pelvis ön-arka çapı 4-15 mm) antibiyotik profilaksisi İYE sıklığına etki etmezken (%2.2'e karşın %2.8, p= 0.52), yüksek grade'li hidronefroзда (renal pelvis ön-arka çapı  $\geq 15$  mm) profilaksi alanlarda İYE sıklığı, profilaksi almayanlara göre daha düşük bulunmuştur (%14.6'a karşın %28.9, p<0.01).<sup>77</sup> Maalesef yenidoğan bebeklere özgün bir öneri yoktur, ancak genelde altta ciddi yapısal bir anomali veya yüksek dereceli bir VUR varsa profilaksi yapılması önerilmektedir. Ancak asıl önemli olan nokta daha önce ateşli İYE geçiren bir çocukta VUR olsun veya olmasın İYE tanısının hızlıca konulup, tedaviye başlanmasıdır.

## Prognoz

İdrar yolu enfeksiyonları aseptomatik olabilir, üriner enfeksiyonun diğer klinik bulguları geç dönemde ortaya çıkabilir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının ürosepsis, hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar izlenebilir. Bu komplikasyonların geç dönemde ortaya çıkması morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden oluyor. Bunun için tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları geçiren hastalarda mutlaka eşlik eden risk faktörlerinin varlığı ortaya çıkarılarak komplikasyonların önlenmesi gerekiyor. Daha önceden herhangi bir hastalığı olmayan çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunun prognozu oldukça iyidir. Prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri idrar yolu enfeksiyonunun ilk enfeksiyondan sonra semptomatik ya da asemptomatik olarak tekrar etmesidir. İdrar yolu anatomisinde bozukluk olanlar, konjenital displaziler, ağır reflüsü olan hastaların ise uzun dönemde kötü sonuçları olmaktadır. Özellikle reflü nefropatisi çocuklarda uzun dönemde kronik hipertansiyonun önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Sıklıkla kronik böbrek yetmezliğine ilerler. Bu nedenle idrar yolu enfeksiyonlarının uygun tanı ve tedavisi hem toplumsal sağlık açısından hem de sağlık giderleri açısından oldukça önemlidir.<sup>45</sup>

### 2.3 UZAMIŞ SARILIK VE İSTENMESİ GEREKEN TETKİKLER<sup>6</sup>

Term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren, serum total ve/veya indirekt bilirubin düzeyi 5 mg/dl üzerindeki sarılıklar uzamış sarılık olarak tanımlanır.<sup>6</sup> Uzamış sarılıklarda direkt bilirubin yüksekliği her zaman patolojiktir ve kolestaz nedenleri araştırılmalıdır.

Anne sütü ile beslenen bebeklerde formül mama ile beslenenlere göre sarılık daha uzun sürer. Anne sütü ile beslenen bebeklerin %15-40'ında uzamış sarılık görülür. Uzamış sarılıkların büyük çoğunluğu anne sütü sarılığıdır. Ancak anne sütü sarılığı demek için diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Uzamış sarılığı olan bebekte öykü ve fizik muayeneden sonra aşağıdaki başlangıç testleri yapılmalıdır.<sup>6</sup>

1. Direkt, indirekt bilirubin tayini
2. Anne-bebek kan grubu, direkt Coombs testi

3. Tam kan sayımı, periferik yayma
4. G6PD
5. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4)
6. İdrar tetkiki, idrar kültürü
7. İdrarda indirgen madde
8. Direkt bilirubin yüksekliği yoksa karaciğer enzim düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur.<sup>6</sup>

### **2.3.1 Uzamış Sarılık ile İdrar Yolu Enfeksiyonunun İlişkisi**

Çocukluk döneminin en sık hastalıklarından biri olan İYE, yenidoğan döneminde farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilir.<sup>91</sup> Bu dönemde ortaya çıkan birçok enfeksiyonda olduğu gibi ateş yüksekliği ve diğer yaş gruplarında bizi tanıya ya da şüpheye götüren semptomlar olmayabilir. Buna karşın, bu yaş gurubunda skar oluşumu %39'lara varan oranlarda rapor edilmektedir.<sup>92</sup> Bu nedenle, yenidoğan döneminde erken dönemde tedavi morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önem taşımaktadır.

Yenidoğan idrar yolu enfeksiyonlarında sarılık genellikle ilk ve en önemli klinik bulgu olarak tesbit edilmektedir. Hemoliz, hepatosellüler hasar sonucu gelişen bozulmuş bilirubin konjugasyonu ve eksresyonu, ateş, malnutrisyon idrar yolu enfeksiyonlarında gelişen sarılığın patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır.

Uzamış sarılığın etiyolojisinde, yapılan çalışmalara göre en çok anne sütü ile beslenen bebeklerde görülmüştür. Anne sütünden sonra uzamış sarılığa neden olan en sık sebep ise idrar yolu enfeksiyonudur.

Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Neonatoloji Bilim Dalının birlikte 2008 de yaptığı Uzamış Sarılıklarda Etiyolojik Dağılım isimli özgün araştırmada 6 Aylık sürede 154 uzamış sarılıklı bebek retrospektif olarak taranmış. Anne sütü sarılığı - % 53 ,İdrar Yolu Enfeksiyonu - % 15 saptanmış.<sup>93</sup>

Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2007 de Çocuk Nefroloji ve Neonatoloji bölümlerinin birlikte yaptığı ve Türkiye Klinikleri dergisinde

de yayımlanan Uzamış Sarılıklı Bebeklerin İdrar Yolu Enfeksiyonu Yönünden Değerlendirilmesi adlı çalışmada 667 uzamış sarılıklı bebeğin 66'sında ( %9,9) idrar yolu enfeksiyonu saptanmış.<sup>94</sup>

Japonyada 2011 de yapılan çalışmada 152 uzamış sarılıklı olgunun 32'de (%21) idrar yolu enfeksiyonu saptanmış. 32 idrar yolu enfeksiyonu olan bebeğin 31' de (%96,7) cildin sararması ilk 7 günlük yaştan önce başlamış.<sup>95</sup>

İranda yapılan iki çalışmadan birisinde 14 günlük olan 314 uzamış sarılıklı yenidoğanın 12'sinde (% 3.8) idrar yolu enfeksiyonu saptanmış.<sup>96</sup> Diğer çalışmada ise 14 günlükten büyük olan 100 uzamış sarılıklı yenidoğanın 6'sında (%6) idrar yolu enfeksiyonu saptanmış.<sup>97</sup>

İstanbul Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı , Çocuk Nefroloji ve Neonatoloji bilim dalının birlikte 2006' da yaptığı çalışmada 102 uzamış sarılıklı hastanın 8 ' de ( %7,8) idrar yolu enfeksiyonu saptanmış.<sup>98</sup>

Tayvanda yapılan çalışmada 217 uzamış sarılıklı bebeğin 12 de ( %5,5 ) idrar yolu enfeksiyonu saptanmış.<sup>99</sup>

Bu çalışmalar sarılık yakınması ile başvuran yenidoğanlarda, özellikle 14 günden uzun süren durumlarda idrar enfeksiyonlarının araştırılmasının çok önemli olduğunu gösteriyor.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **ÇALIŞMA PLANI**

Ocak 2005-Ekim 2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinikleri ve yenidoğan yoğun bakımda yatarak tetkik ve tedavi edilen hastalar çalışmaya alındı..Term bebeklerde >14 gün, prematür bebeklerde ise >21 gün sonra sarılığı devam eden, serum indirekt bilirubin düzeyi 5 mg/dl üzerinde olan tüm uzamış sarılıklı bebeklerin demografik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile değerlendirildi ve patolojik radyolojik bulgular antenal USG ile karşılaştırıldı..İdrarın mikroskopik incelemesinde her sahada 5 ve üstü lökosit görülmesi: piyüri,Steril idrar kültüründe 100

000 koloni/ml ve üzeri koloni ve tek tip mikroorganizma ve ya şüpheli pozitifliklerde steril idrar sondası ile kateterizasyonda idrar kültüründe 10.000 koloni/ml ve üzeri koloni ve tek tip mikroorganizma üremesi pozitif kabul edildi.Çalışmamıza dahil edilen tüm bebeklerden idrar kültürü steril idrar sondası ile alınmıştır.

Çalışmamızda aşağıdaki parametreler tarandı : Gestasyonel yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, sararma süresi , beslenme şekli, bebek kan grubu, anne kan grubu, direct coombs, total bilirubin ,direct bilirubin ,TİT,ıdrar kültürü,CRP, retikulosit,G6PDG , TFT ,ateş ,beyaz küre, antibiyotik tedavisi , tedavi süresi ,kranial USG ,abdomen USG ,fototerapi süresi , exchange transfüzyon.Retrospektif taranan labaratuvar testler fazla tetkiğe gerek olup olmamasına karar vermek için kısıtlı (direct bilirubin ,G6PDG),orta kısıtlı (direct bilirubin ,total bilirubin ve idrar kültürü ve tüm tekikler olarak belirlendi.

## YÖNTEM

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15 kullanılmıştır. Nicel veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik veriler (nitel veriler) ise frekans ve yüzde değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Chi-Square (X<sup>2</sup>) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ise öncelikle verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro wilk testi ile araştırılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenler için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı “Bağımsız gruplarda Student’s t testi” ile, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler ise “Mann-Whitney U testi” ile incelenmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak p<0.05 değeri kabul edilmiştir



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 2200 sarılık tanısı girilmiş bebek tarandı. 226 uzamış sarılık tanısı konulan hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Uzamış sarılık tanılı 226 bebekten 47'si (%20,7) İYE tanılı (Grup 1), 121'i ( % 53,5) İYE saptanmayan (Grup 2) ve 58'i (%25,8)(Grup 3) idrar kültürü bakılmayan hastalardı. Grup 1' de 36'sı(%76,6) term ,11'i (% 23,4) preterm ,İYE saptanmayan grupta ise 97'si (%80,2) term ,24'ü (%19,8) preterm idi. ( Tablo 1)

**Tablo 1: Uzamış sarılığı olan hastaların Gestasyonel yaş ve İdrar yolu enfeksiyon varlığı karşılaştırılması**

Doğum tipi	İYE				Toplam	
	Var :47 (%20,7)		Yok n:121 (%53,5)			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Term	36	(76,6)	97	(80,2)	133	79,2
Preterm	11	(23,4)	24	(19,8)	35	20,8

Uzamış sarılıklı bebeklerin Grup 1'de term bebeklerde gestasyonel yaş ortalama  $38.3 \pm 1.1$  hafta ,preterm bebeklerde  $34 \pm 1.9$  hafta ( $p = < 0,001$ ), Grup 2'de ise term bebeklerde gestasyonel yaş ortalama  $38.3 \pm 1.1$  hafta ,preterm bebeklerde  $34.5 \pm 1,5$  hafta olarak bulunmuştur. ( $p = < 0,001$ ) (tablo 3 ve 4 )

Grup 1'de term bebeklerin 21'si (%58.3) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile ,15'i (% 41.7 ) sezeryan (C/S) ile ,preterm bebeklerin 6'si (%54.5) NSVY ile ,5'i (% 45.5) C/S ile ( $p = 0,824$ ), Grup 2'de ise term bebeklerin 42'si (%43.3) NSVY ile ,55'i (%56.7) C/S ile ,preterm bebeklerin 8'i (%33.3) NSVY ile 16'sı (% 66.7) C/S ile doğduğu tespit edildi( $p = 0,375$ ). (Tablo 2 ) Grup 1 de normal spontan vajinal yolla

doğan bebeklerin (p= 0,123 ),Grup 2 de ise sezeryan ile doğan bebeklerin daha fazla olduğu görüldü(p= 0,234).

Grup 1’de term bebeklerde doğum ağırlığı ortalama  $3286.7 \pm 390.9$  gr preterm bebeklerde  $2530.5 \pm 711.7$  gr (**p = 0,002**), Grup 2’de ise term bebeklerde doğum ağırlığı ortalama  $3279.7 \pm 398$  gr , preterm bebeklerde  $2477.9 \pm 517.9$  gr olarak bulunmuştur (**p = <0,001**).(tablo 2)

Grup 1’de term bebeklerin 27’si (%75) erkek ,9’u (% 25)kız ,preterm bebeklerin 7’si (%63) erkek ,4’ü (% 37) kız (p = 0,461) , Grup 2’de ise term bebeklerin 55’i (%56.7) erkek ,42’si (%43.3) kız ,preterm bebeklerin 15’i (%62.5) erkek ,9’u (% 37.5) kız olduğu tespit edildi(p = 0,606) . İdrar yolu enfeksiyonu olan grupta erkeklerin kızlara göre daha fazla olduğu görüldü(p=0,054)

Grup 1’de term bebeklerin 29’ nun (%58.3) ,preterm bebeklerin 10’unun (%90.9) anne sütü ile , Grup 2’de ise term bebeklerin 68’inin (%70.1) ,preterm bebeklerin 21’inin (%87.5) anne sütü ile beslendiği tespit edildi.Geri kalan kısmın mama ve karışık (anne sütü + mama ) ile beslendiği tespit edildi. (Tablo 2) Grup 1 ve 2 de Anne sütünün kullanımının fazla olduğu görüldü(p=0,379 ve p =0,789 )

**Tablo 2 : Uzamış sarılığı olan bebeklerin demografik özellikleri**

Değişkenler		İYE olanlar				P	İYE olmayanlar				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	
		Term		Preterm			Term		Preterm				P
		n	(%)	n	(%)		N	(%)	n	(%)			
Cinsiyet	Erkek	27	(75,0)	7	(63,6)	0,461	55	(56,7)	15	(62,5)	0,606	0,054	0,948
	Kız	9	(25,0)	4	(36,4)		42	(43,3)	9	(37,5)			
Doğum tipi	NSVY	21	(58,3)	6	(54,5)	0,824	42	(43,3)	8	(33,3)	0,375	0,123	0,234
	Sezeryan	15	(41,7)	5	(45,5)		55	(56,7)	16	(66,7)			
Beslenme şekli	Anne Sutu	29	(80,6)	10	(90,9)	-	68	(70,1)	21	(87,5)	0,371	0,379	0,789
	Mama	2	(5,6)	0	(0)		13	(13,4)	1	(4,2)			
	Karışık	5	(13,9)	1	(9,1)		16	(16,5)	2	(8,3)			

P1: Term bebeklerde İdrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

P2:Preterm bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Grup 1’de term bebeklerde serum CRP düzeyi ortalama  $38,3 \pm 43,4$  mg/dl, preterm bebeklerde  $10,3 \pm 1,2$  mg / dl, Grup 2’de ise term bebeklerde serum CRP düzeyi ortalama  $7,4 \pm 0$  mg /dl olarak bulunmuştur (p=0,513).

Grup 1’de term bebeklerde serum total bilirubin düzeyi ortalama  $12,3 \pm 5,5$  mg/dl ,preterm bebeklerde  $24 \pm 5,8$  mg / dl Grup 2’de ise term bebeklerde serum total bilirubin düzeyi ortalama  $23,4 \pm 8,4$  mg /dl , preterm bebeklerde  $24 \pm 4,0$  mg/dl olarak bulunmuştur. İYE olan pretermelerde termlere göre serum total bilirubin düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü (**p = 0.05**) .

Grup 1’de term bebeklerde serum beyaz küre sayısı (WBC) ortalama  $10343.7 \pm 2718.6$  /mm<sup>3</sup> ,preterm bebeklerde  $9786 \pm 2438$  /mm<sup>3</sup> , Grup 2’de ise term bebeklerde serum beyaz küre sayısı ortalama  $10072 \pm 2937,6$  /mm<sup>3</sup> ,preterm bebeklerde  $10363.4 \pm 2193,8$  /mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur (p=0,644).

Grup 1’de term bebeklerde serum G6PDG düzeyi ortalama  $117,6 \pm 29.4$  ,preterm bebeklerde  $114 \pm 6.6$  , Grup 2’de ise term bebeklerde serum G6PDG düzeyi ortalama  $118,3 \pm 12,4$  , preterm bebeklerde  $122.4 \pm 5,6$  olarak bulunmuştur(**p=0,033**). Serum G6PDG düzeyi İYE saptanan bir term bebekte düşük bulunmuş,Diğer bebeklerde normal bulunmuş.

Grup 1’de term bebeklerde serum retikulosit düzeyi (%) ortalama  $1.4 \pm 1.0$  ,preterm bebeklerde  $1.8 \pm 1,2$  , Grup 2’de ise term bebeklerde serum retikulosit (%) ortalama  $1,5 \pm 1.0$  , preterm bebeklerde  $1.5 \pm 0.6$  olarak bulunmuştur (p=0,559). Grup 1’de 6’sı (% 21.4 ) term , 3’ü (% 37.5) preterm bebekte (p=0,384), Grup 2’de 18’i ( %26.9) term , 6’sı ( %31.6) preterm bebekte serum retikulosit yüzdesi yüksek saptanmıştır(p=0,686).Grup 1 ve 2 ‘de retikulosit düzeyi term bebeklerde daha yüksek bulunmuştur.(p = 0,578 ve 0,999)

Grup 1’de term bebeklerde tedavi süresi ortalama  $8.2 \pm 3.1$  gün ,preterm bebeklerde  $8.4 \pm 3.7$  gün , Grup 2’de ise 2 term bebeklerde idrar kültüründe üremesi olmamasına rağmen tam idrar tetkiğinde piyuri, nitrit ve lokosit pozitifliği olduğu için antibiyotik tedavisi verilmiş, tedavi süresi ise ortalama  $6 \pm 1.4$  gün olarak bulunmuştur (p = 0,903)

Grup 1’de term bebeklerde sararma süresi ortalama  $20.8 \pm 8.0$  gün ,preterm bebeklerde  $24 \pm 5.8$  gün , Grup 2’de ise sararma süresi ise term bebeklerde ortalama  $23.4 \pm 8.4$  gün, preterm bebeklerde  $24 \pm 4.0$  gün olarak bulunmuştur.(Tablo 3 ve 4) Grup 1 de term bebeklerin preterm bebelere göre daha erken sarardığı görüldü (**p = 0,044**).

Tablo 3 Uzamış Sarılıklı İYE olan term ve preterm bebeklerin labaratuvar ve klinik özellikleri

Değişkenler	Term (n:36)			Preterm (n:11)			p
	$\bar{x} \pm SS$	Medyan	(min – max)	$\bar{x} \pm SS$	Medyan	(min – max)	
Gestasyonel yaş	38,3 ± 1,1	38,0	(37,0 - 41,0)	34,0 ± 1,9	35,0	(29,0 - 36,0)	<0,001
Doğum ağırlığı	3286,9 ± 390,9	3205,0	(2500,0 - 4000,0)	2530,5 ± 711,7	2330,0	(1620,0 - 3880,0)	0,002
Sararma süresi	20,8 ± 8,0	17,5	14,0 - 40,0	24,0 ± 5,8	21,0	21,0 - 40,0	0,044
T.Bilirubin	12,3 ± 5,5	11,0	5,0 - 24,0	16,1 ± 4,9	16,0	9,0 - 24,0	0,050
D. Bilirubin	0,7 ± 0,2	0,7	0,4 - 1,3	0,6 ± 0,3	0,6	0,2 - 1,1	0,159
WBC	1034 ± 2718,6	9606,0	5880,0 - 17900,0	9798,6 ± 2438,7	9715,0	6600,0 - 14190,0	0,644
CRP	38,3 ± 43,4	19,0	8,0 - 88,0	10,3 ± 1,6	10,0	8,9 - 12,0	0,513
Retikulosit	1,4 ± 1,0	1,0	,0 - 5,0	1,8 ± 1,2	1,0	1,0 - 4,2	0,559
G6PD	117,6 ± 29,4	120,0	,0 - 140,0	114,2 ± 6,6	115,0	105,0 - 120,0	0,033
Tedavi süresi	8,2 ± 3,1	10,0	3,0 - 15,0	8,4 ± 3,7	7,0	4,0 - 15,0	0,903

Tablo 4 Uzamış Sarılıklı İYE Olmayan term ve preterm bebeklerin labaratuvar ve klinik özellikleri

Değişkenler	Term (n:36)			Preterm (n:11)			P
	$\bar{x} \pm SS$	Medyan	(min – max)	$\bar{x} \pm SS$	Medyan	(min – max)	
Gestasyonel	38,3 ± 1,1	38,0	37,0 - 41,0	34,5 ± 1,5	35,0	31,0 - 36,0	<0,001
Doğum ağırlığı	3279,7 ± 398,0	3200,0	2400,0 - 4500,0	2477,9 ± 517,9	2385,0	1580,0 - 4020,0	<0,001
Sararma süresi	23,4 ± 8,4	21,0	14,0 - 40,0	24,0 ± 4,0	21,0	20,0 - 31,0	0,244
T.Bil	14,2 ± 5,7	12,8	5,0 - 27,0	14,3 ± 5,7	15,0	5,0 - 23,0	0,704
D. Bil	,6 ± ,2	,6	,3 - 1,5	,6 ± ,2	,6	,1 - 1,0	0,804
WBC	10072,1 ± 2937,6	9870,0	5000,0 - 18700,0	10363,4 ± 2193,8	10593,5	6180,0 - 16200,0	0,426
CRP	7,4 ± .	7,4	7,4 - 7,4				
Reti	1,5 ± 1,0	1,1	,4 - 5,0	1,5 ± ,6	1,4	,6 - 3,0	0,504
G6PD	118,3 ± 12,4	120,0	75,0 - 150,0	122,7 ± 5,6	125,0	110,0 - 130,0	0,122
Tedavi süresi	6,0 ± 1,4	6,0	5,0 - 7,0				

Grup 1’de term bebeklerin 5’ ne (%25) ,preterm bebeklerin 8’ne (%72.7) fototerapi verildiği , Grup 2’de ise term bebeklerin 33’ne (%37) ,preterm bebeklerin 13’ne (%54.2) fototerapi verildiği tespit edildi. İYE olan preterm bebeklerin İYE olan term bebeklere göre daha fazla fototerapi aldığı görüldü.(**p =0.009**) Uzamış sarılığı olan bebeklerin hiç birine exchange transfüzyon yapılmamış.

Grup 1’de term bebeklerin 5’de (%13.9) ,preterm bebeklerin 1’de (%9.1) ABO uygunsuzluğu, Grup 2’de ise term bebeklerin 6’da (%6.3) ,preterm bebeklerin 5’de (%20.8) ABO uygunsuzluğu olduğu tespit edildi.İYE olmayan preterm bebeklerde İYE olmayan term bebeklere göre ABO uygunsuzluğunun daha fazla olduğu görüldü.(**p = 0,042**)

Grup 1’de TSH yüksekliği saptanmadı, Grup 2’de ise term bebeklerin 1’de (%1) , preterm bebeklerin de 1’de (%4.2) TSH yüksekliği tespit edildi (p= 0,999).

Grup 3’de ise bebeklerin 3’ de (%8.6) TSH yüksekliği tespit edildi. Beş bebeğin hepsinin **konjenital hipotiroidi** tanısı olarak euthyrox tedavisi aldığı görüldü. (Tablo 5)

**Tablo 5 : Uzamış sarılıklı bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri**

Değişkenler		İYE olanlar				İYE olmayanlar				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>		
		Term		Preterm		P	Term		Preterm			P	
		n	(%)	n	(%)		n	(%)	n				(%)
<b>Fototerapi</b>	Yapıldı	9	(25,0)	8	(72,7)	<b>0,009</b>	33	(34,0)	13	(54,2)	0,069	0,320	0,461
	Yapılmadı	27	(75,0)	3	(27,3)		64	(66,0)	11	(45,8)			
<b>Direct Coombs</b>	Negatif	27	(100,0)	8	(80,0)	0,068	62	(98,4)	19	(95,0)	0,426	0,999	0,251
	Pozitif			2	(20,0)		1	(1,6)	1	(5,0)			
<b>ABO uygunsuzluk</b>	Var	5	(13,9)	1	(9,1)	0,999	6	(6,3)	5	(20,8)	<b>0,042</b>	0,170	0,640
	Yok	31	(86,1)	10	(90,9)		90	(93,8)	19	(79,2)			
<b>RH uygunsuzluk</b>	Var	2	(5,6)	2	(18,2)	0,229	1	(1,0)	2	(8,3)	0,100	0,178	0,575
	Yok	34	(94,4)	9	(81,8)		96	(99,0)	22	(91,7)			
<b>Retikolosit</b>	Normal	22	(78,6)	5	(62,5)	0,384	49	(73,1)	13	(68,4)	0,686	0,578	0,999
	Yüksek	6	(21,4)	3	(37,5)		18	(26,9)	6	(31,6)			
<b>G6PDG</b>	Dusuk	1	(5,3)			0,999					-	0,264	-
	Normal	18	(94,7)	6	(100,0)		53	(100,0)	11	(100,0)			
<b>TFT</b>	Normal	36	(100,0)	11	(100,0)	-	96	(99,0)	23	(95,8)	0,359	0,999	0,999
	Yüksek						1	(1,0)	1	(4,2)			

P1: Term bebeklerde İdrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

P2:Preterm bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Uzamış sarılıklı bebeklerin Serum CRP düzeyi Grup 1’de 3’ü (%15) term, 3’ü (%27,3) preterm bebekte, Grup 2’de ise 1 (%3,1) term bebekte yüksek saptandı( p=0,285)

Uzamış sarılıklı bebeklerin tam idrar tetkiğinde Grup 1’de 6’sı (%16.7) term, 1’i (%9,1) preterm bebekte nitrit pozitif, Grup 2’de ise 1’i (%16.7) term bebekte nitrit

pozitif saptandı. Grup 1’de 2’si (%567) term, 2’si (%18,2) preterm bebekte protein pozitif, Grup 2’de ise 1’i (%16.7) term bebekte protein pozitif saptandı. Grup 1’de 4’ü (%100) term, 2’si (%100) preterm bebekte eritrosit pozitif, Grup 2’de ise 2’si (%2.5) term bebekte eritrosit pozitif saptandı. Grup 1’de 29’u (%100) term, 9’u (%100) preterm bebekte lokosit pozitif, Grup 2’de ise 1’i (%1.3) term bebekte

lokosit pozitif saptandı. Grup 1’de 13’ü (%36.1) term, 3’ü (%27.3) preterm bebekte lökosit esteraz pozitif, Grup 2’de ise 4’ü (%66.7) term bebekte lökosit esteraz pozitif saptandı. İYE saptanmasında lökosit ve eritrositin pozitifliğinin daha fazla önemli olduğu görüldü.(p = < 0.001) (Tablo 6 )

Tablo 6 : TİT ve CRP değerlerinin özellikleri

Değişkenler		İYE olanlar				İYE olmayanlar				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>		
		Term		Preterm		P	Term		Preterm			P	
		n	(%)	n	(%)		n	(%)	n				(%)
<b>Nitrit</b>	Pozitif	6	(16,7)	1	(9,1)	0,999	1	(16,7)	-	0,999	-		
	Negatif	30	(83,3)	10	(90,9)		5	(83,3)					
<b>Protein</b>	Pozitif	2	(5,6)	2	(18,2)	0,229	1	(16,7)	-	0,378	-		
	Negatif	34	(94,4)	9	(81,8)		5	(83,3)					
<b>Eritrosit</b>	Pozitif	4	(100,0)	2	(100,0)	-	2	(2,5)	0,999	<0,001	0,004		
	Negatif	77	(97,5)	20	(100,0)		77	(97,5)				20	(100,0)
<b>Lokosit</b>	Pozitif	29	(100,0)	9	(100,0)	-	1	(1,3)	0,999	<0,001	<0,001		
	Negatif	77	(98,7)	20	(100,0)		77	(98,7)				20	(100,0)
<b>Lokosit esteraz</b>	Pozitif	13	(36,1)	3	(27,3)	0,725	4	(66,7)	-	0,202	-		
	Negatif	23	(63,9)	8	(72,7)		2	(33,3)					
<b>CRP</b>	Normal	17	(85,0)	8	(72,7)	0,638	31	(96,9)	0,999	0,285	0,063		
	Yüksek	3	(15,0)	3	(27,3)		1	(3,1)					

P1: Term bebeklerde İdrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

P2:Preterm bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Grup 1’de bebeklerde üreyen mikroorganizmalar term bebelerde Klepsiella 14 ( %38.9) ,E.coli 14 (%38.9) ,Enterokok 7 (%19.4) ,Stafilokok 3 (%8.3),Enterobacter 1 (%2.8) ,preterm bebeklerde Klepsiella 6 ( %54.5) ,E.coli 2 (%18.2) ,Enterokok 2 (%18.2) ,Stafilokok 1 (%9.1),Psödomonas 1 (%9.1) saptandı. Üreyen mikroorganizmalar koloni sayısına göre üç grupta değerlendirildi. Term bebeklerde 10000 koloni 13 (%36.1) ,10000 – 50000 koloni 11 (%30.6) ,50000 -100000 koloni 12 (%33,3) ,preterm bebeklerde 10000 koloni 3 (%27.3) ,10000 – 50000 koloni 2 (%18.2) ,50000 -100000 koloni 6 (%54,5) saptandı. Term ve preterm bebeklerde üreyen mikroorganizmalardan Klepsiella ve E.colinin fazla ürediği görüldü(p= 0,287). Mikroorganizmaların koloni sayısı term bebeklerde 10000 koloni daha fazla görülürken , preterm bebeklerde daha fazla 50000 – 100000 koloni olduğu görüldü.(Tablo 7 )

Tablo 7 Mikroorganizmaların özellikleri

Değişkenler		İYE olanlar				P
		Term		Preterm		
		n	(%)	n	(%)	
Koloni sayısı	10.000	13	(36,1)	3	(27,3)	-
	10.001-50.000	11	(30,6)	2	(18,2)	
	50.001-100.000	12	(33,3)	6	(54,5)	
E.coli	Üredi	14	(38,9)	2	(18,2)	0,287
Klepsiella	Üredi	14	(38,9)	6	(54,5)	0,489
Stafilokok	Üredi	3	(8,3)	1	(9,1)	0,999
Psödomonas	Üredi	0	(0)	1	(9,1)	0,234
Enterobacter	Üredi	1	(2,8)			0,999
Enterokok	Üredi	7	(19,4)	2	(18,2)	0,999

Tedavide verilen antibiyotikler Grup 1’de term bebeklerden 12’ne (%52.2) Amikasin, 3’ne (%13) Amikasin ve Ampisillin, 2’ne (%8.7) Sefotaksim, 1’ne (%4.3) Seftriakson , 2’sine (%8.6) Seftriakson ve Sefotaksim , 1’ne (%4.3) Gentamisin, 1’ne (%4.3) P.O Sefiksım, 1’ne (%4.3) Tazosin, 1’ne (%4.3) Teykoplanin ,preterm bebeklerden 4’ne ( %36.4) Amikasin, 2’ne (%18,2) Ampisillin, 1’ne (%9.1) Sefotaksim , 1’ne (%9.1) Gentamisin , 1’ne (%9.1) Tazosin , 1’ne (%9.1) Teykoplanin, 1’ne (%9.1) Meropenem ve Amikasin verildiği tespit edildi(Tablo 8).

Tablo 8 Antibiyotiklerin özellikleri

Antibiyotikler	İYE olanlar			
	Term		Preterm	
	n	(%)	n	(%)
Sefotaksim İV	2	(8,7)	1	(9,1)
Sefotaksim + Seftriakson İV	1	(4,3)		
Amikasin İV	12	(52,2)	4	(36,4)
Gentamisin İV	1	(4,3)	1	(9,1)
Ampisillin + Amikasin İV	3	(13,0)		
Ampisillin İV	1	(4,6)	2	(18,2)
Tazosin İV	1	(4,3)	1	(9,1)
Teykoplanin İV	1	(4,3)	1	(9,1)
Meropenem + Amikasin İV			1	(9,1)
Seftrakson İV	1	(4,3)		



Uzamış sarılıklı bebeklerin 8’de üriner USG de patolojik bulgu (PUV, bilateral böbreklerde minimal kaliektazi, sol böbrek pelvisi ekstrarenal yerleşimli olup inferior polde fokal kaliektazi ,bilateral böbreklerde grade 1 ekojenite artışı, sol böbrek toplayıcı sistemde grade 1 dilatasyon ,bilateral pelvikaliksiyel sistem hafif belirgin, sol böbrek toplayıcı sistemde grade 2 dilatasyon, sol böbrekte grade 1 hidronefroz) saptandı.Patolojik bulguların 3’ü (%13.6) Grup 1’de ve 5’i (3’ü (%12) term 2’si (%14.3) preterm) ise Grup 2’de saptandı. Grup 1’de antenatal USG leri normaken, Grup 2’de term bebeklerin 3’de(%60) antenatal USG de patolojik bulguları vardı. (**p = 0.002**) (Tablo 9)

**Tablo 9 Uzamış sarılıklı bebeklerin radyolojik bulguların özellikleri verilmiştir.**

Değişkenler		İYE olanlar				İYE olmayanlar				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>		
		Term		Preterm		P	Term		Preterm			P	
		n	(%)	n	(%)		n	(%)	n				(%)
Uriner USG	Normal	19	(86,4)	9	(100,0)	0,537	22	(88,0)	12	(85,7)	0,999	0,999	0,502
	Bulgu var	3	(13,6)				3	(12,0)	2	(14,3)			
Antenatal USG	Normal	28	(100,0)	9	(100,0)	-	2	(40,0)	2	(100,0)	0,429	<b>0,002</b>	-
	Bulgu var						3	(60,0)					

P1: Term bebeklerde İdrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

P2:Preterm bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Uzamış sarılıklı bebeklere kısıtlı (D.Bilirubin ve G6PDG) mı, orta kısıtlı( T.Bilirubin, D.bilirubin, İdrar kültürü) ya da tüm tetkikleri yapalım mı diye araştırdık. Grup 1’de 33 (%91.7) term bebekte, 10 (% 90.9 ) preterm bebekte ve Grup 2’de 66 (%68) term bebekte, 16 (%66.7) preterm bebekte orta kısıtlı tetkiklerin yapıldığı tespit edildi. İYE olan term bebeklerde İYE olmayan term bebeklere göre daha fazla orta kısıtlı tetkik yapıldığı görüldü.(**p =0.006** ) (Tablo 10)

**Tablo 10 Uzamış sarılıklı bebeklere yapılan tetkiklerin gruplandırılması**

Değişkenler		İYE olanlar				İYE olmayanlar				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>		
		Term		Preterm		P	Term		Preterm			P	
		n	(%)	n	(%)		n	(%)	n				(%)
Tüm tetkikler	Yapıldı					7 (7,2)	4 (16,7)	0,226	0,189	0,285			
	Yapılmadı	36 (100,0)	11 (100,0)	-	90 (92,8)	20 (83,3)							
Orta kısıtlı	Yapıldı	33 (91,7)	10 (90,9)	0,999	66 (68,0)	16 (66,7)	0,999	<b>0,006</b>	0,217				
	Yapılmadı	3 (8,3)	1 (9,1)		31 (32,0)	8 (33,3)							
Kısıtlı	Yapıldı	19 (52,8)	6 (54,5)	0,918	51 (52,6)	11 (45,8)	0,554	0,984	0,632				
	Yapılmadı	17 (47,2)	5 (45,5)		46 (47,4)	13 (54,2)							

P1: Term bebeklerde İdrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

P2:Preterm bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biridir. Tüm enfeksiyonların %5-6 'sını oluşturur.<sup>4</sup> Yaş ,immün sistem, anatomik faktörler idrar yolu enfeksiyonu gelişme riskini etkilemektedir.<sup>5</sup> Yenidoğan bebeklerdeki İYE bebek ve çocuklardakilerden farklılıklar gösterir. İYE sıklığı yenidoğan bebeklerde, erkek cinsiyette daha sık olup genellikle bakteriyemiye veya alta yatan bir böbrek veya idrar yollarına ait bir anomaliye eşlik eder.<sup>5</sup> Bu nedenle yenidoğanlarda üriner sistem enfeksiyonları böbrekte parankimal skar ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabileceği için böbrek ve idrar yollarının fonksiyonel anomalileri incelenmesi önemlidir.<sup>5</sup> Bu dönemde ateş ve diğer yaş gruplarında tanıya götürecek septomlar olmayabilir ve farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilir.<sup>91</sup> Bu dönemde ortaya çıkan birçok enfeksiyonda olduğu gibi yenidoğan döneminde İYE'de sarılık genellikle ilk ve önemli bulgu olarak tespit edilmektedir. Yenidoğanlarda idrar yolu enfeksiyonunun sıklığını araştırmak amaçlı yapılan bir çalışmada klinikte en sık karşılaşılan bulgunun sarılık olduğu saptanmıştır.<sup>102</sup> Hemoliz, hepatoselüler hasar sonucu gelişen bozulmuş bilirubin konjugasyonu ve eksresyonu ,ateş ile malnütrisyon idrar yolu enfeksiyonlarında gelişen sarılığın patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır.<sup>92</sup>

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakımda yatan ve çocuk ,yenidoğan polikliniklerine baş vuran ve uzamış sarılık tanısı alan toplam 226 bebekten 47’de (% 20,8) idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır. İYE bebeklerde yaygın olmasına karşın nonspesifik bulgularla geldiği için kolayca gözden kaçabilir.<sup>101</sup>

Hacer Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 667 uzamış sarılıklı bebeğin 66’sında (%9,9) İYE saptanmıştır.<sup>102</sup> Japonyada Chamidine Omar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 152 uzamış sarılıklı olgunun 32’sinde (%21) İYE saptanmıştır.<sup>103</sup>

İdrar yolu enfeksiyonu prevalansı sarılığın başlama günü ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. İlk 3 ayda erkeklerde kızlara göre daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiş olup<sup>104-105</sup> Çalışmamızda term erkek bebeklerde %75, term kız bebeklerde %25, preterm erkek bebeklerde %63.6, preterm kız bebeklerde %36.4 oranında idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu ile sarılığın başlama günü arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (**p = 0.044**). Çalışmamızda preterm bebeklerde sarılığın daha geç ortaya çıktığı saptanmıştır. N.Tuygunun yaptığı bir çalışmada idrar yolu enfeksiyonu bulunan bebeklerde sarılığın daha geç ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır.<sup>106</sup> Çalışmamızda uzamış sarılığı olan idrar yolu enfeksiyonu ile direkt bilirubin arasında anlamlı farklılık bulunmamış iken ,indirekt bilirübin değerleri ile anlamlı farklılık tespit edilmiştir (**p = 0,05**). İdrar yolu enfeksiyonu olan preterm bebeklerin , serum indirekt bilirubin düzeylerinin term bebeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Direkt hiperbilirubinemi olan hasta bulunmadı. N.Tuygunun yaptığı çalışmada 231 uzamış sarılıklı bebeğin 17’sinde İYE saptanmış ve bunlardan 14 ‘ünde indirekt hiperbilirubinemi ,3 ‘ünde ise kombine tip hiperbilirubinemi tespit edilmiş.<sup>106</sup> G.Öcal ve arkadaşları yaptığı çalışma ile idrar yolu enfeksiyonlarının kombine tip hiperbilirubinemiye neden olduğunu açıklamışlar.<sup>107</sup>

Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu ile tam idrar tetkiğinde lokosit bulunması durumu (piyüri) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (**p=<0.001**). İdrar kültüründe üremesi olan 47 hastanın 38’inde piyüri görülmekteydi. İdrarda lokosit bulunması durumu tek başına idrar yolu enfeksiyonu tanısı için spesifik bir parametre değildir.<sup>108</sup> İdrar yolu enfeksiyonunun kesin tanısı için idrar kültüründe anlamlı miktarda üreme olmasıyla konur. B.Wettergren ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda asemptomatik bakteriüri insidansı %0.5 ile %1 oranları arasında bulunmuştur.<sup>109</sup> Özellikle yenidoğan

ve bebeklerde kültür için idrar toplamak oldukça zordur.En kesin yol suprapubik aspirasyon olmakla birlikte ,uygulanması zor ve invaziv bir girişim olduğu için pratikte sık uygulanmamaktadır.<sup>105,107,110</sup> Çalışmamızda idrar kültürü için steril sonda kateterizasyonu kullanıldı ve 10000 koloni /ml ve üzeri tek mikroorganizma üreme pozitif kabul edildi.

Birçok çalışmada da idrar yolu enfeksiyonlarında üriner sistem malformasyonlarının insidansı %13-49 arasında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir.<sup>111</sup> İdrar yolu enfeksiyonu saptanan hastalarda, radyolojik incelemeler ile hem enfeksiyonun lokalizasyonunu, hem de hastaya uygulanacak medikal ve cerrahi yaklaşımı belirlemek olasıdır. Son yıllarda bebek ve küçük çocuklarda her iki cinste de, geçirilen ilk enfeksiyon atağından sonra radyolojik görüntülemenin yapılması önerilmektedir.<sup>112</sup> Bu amaçla non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olan USG büyük önem kazanmıştır. Prospektif bir çalışmada, idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 8 haftanın altındaki toplam 45 bebekten 22'sinde (%49) hidronefroz, renal atrofi ve vezikoüreteral reflü (VUR) saptanmıştır.<sup>113</sup> Bazı çalışmalarda ise idrar yolu enfeksiyonu saptanan yenidoğan grubunda üriner sistem anomalilerine rastlanmamıştır.<sup>107,114,115</sup> Çalışmamızda uzamış sarılıklı bebeklerin radyolojik taranmasında idrar yolu enfeksiyonu olan 47 bebekten 1'inde (%2.1) posteroüretal valv , 1'inde(%2.1) böbreklerde bilateral grade 1 ekojenite artışı , 1'inde (%2.1) böbreklerde minimal kaliyektazi , idrar yolu enfeksiyonu saptanmayan 121 bebekten 1'inde (%0.8) bilateral pelvikaliksiyel sistem hafif belirgin ,1'inde (%0.8) sol renal toplayıcı sistemde grade 1 dilatasyon 1'inde (%0.8) sol böbrekte grade 1 hidronefroz ,1'inde (%0.8) sol böbrek pelvisi eksrarenal yerleşimli olup inferior polde fokal kaliyektazi ,1'inde (%0.8) sol böbrek toplayıcı sistemde evre 2 genişleme saptanmıştır.Uzamış sarılıklı bebeklerin patolojik ultrasonografi bulguları antenatal ultrasonografi bulguları ile karşılaştırıldı ve idrar yolu enfeksiyonu olmayan grupta anlamlı farklılık bulundu (**p=0,002**).İdrar yolu enfeksiyonu olan gruptaki patolojik ultrasonografik bulguları olan üç bebeğin antenatal ultrasonografileri normalken , idrar yolu enfeksiyonu olmayan gruptaki ultrasonografik bulguları olan 5 bebeğin 3'ünde antenatal ultrasonografilerinde , 1'inde sol böbrekte belirginleşme , 1'inde sol böbrek toplayıcı sistemde evre 2 genişleme ,1'inde sol böbrek toplayıcı sistemde evre 2 genişleme saptanmıştır. Bu sonuç antenatal ultrasonografi normal olsa da idrar yolu

enfeksiyonu olabileceğini ve uzamış sarılığın da idrar yolu enfeksiyonunun erken bulgusu olabileceğini gösteriyor.

Çalışmamızda uzamış sarılık ile başvuran olguların büyük çoğunluğunu (%69), altta hiçbir nedenin saptanamadığı ve anne sütüne bağlı uzamış sarılık olduğu kabul edilen vakalar oluşturmuştur. Anne sütü ile beslenen bebeklerin yaklaşık üçte birinde yaşamın üçüncü haftasında klinik olarak sarılık olduğu ve bunların da üçte ikisinde yüksek indirekt hiperbilirubinemi mevcut olduğu bildirilmiştir.<sup>116</sup> İlk olarak anne sütünde bulunan ve hepatik glukuronil transferaz enzim inhibitörü olan pregnanediolün sarılığa neden olabileceği öne sürülmüş olsa da, günümüzde birincil faktör olmadığı ancak olayda katkısının bulunduğu kabul edilmektedir.<sup>117,118</sup> Günümüzde en fazla ilgi çeken ve tartışılan mekanizma ise anne sütünde mevcut tanımlanamayan bir faktörün bilirubinün intestinal emilimini arttırmasıdır. Bunun dışında yüksek bilirubin üretiminden çok artmış bilirubin emiliminin de anne sütü sarılığını arttırdığı da öne sürülmektedir.<sup>117,119</sup> Maruo Yoshihoro ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada anne sütü sarılığının bilirubin üridin difosfat glukuronoziltransferaz (UGT1A1) gen mutasyonu ile ilişkisinin olduğunu açıklamışlardır.<sup>120</sup> Bu çalışmada 17 anne sütü alan bebekten 16'sında en az 1 UGT1A1 mutasyonu saptanmıştır. Anne sütüne bağlı sarılıklar 16. haftaya kadar uzayabilse de, tüm bebeklerde bu süre zarfında normale dönmektedir.<sup>117,120</sup> Anne sütü sarılığı ,normal fizyolojik sarılığın uzaması olsa da, aşırı yüksek değerler de patolojik sarılık nedenleri ekarte edilmelidir.<sup>117</sup> Bizim çalışmamızda da diğer patolojik sarılık nedenleri ekarte edilerek anne sütü sarılığı tanısı konulmuştur.

Uzamış sarılığı olan vakalarımızın etiyolojik nedenlerinden üçüncü grubu % 8 oran ile hematolojik nedenler oluşturmuştur. Bu grubun %94,5'ini ABO ve RH uygunsuzluğu %5,5'ini G6PDG eksikliği oluşturmuştur. Tuygun ve arkadaşları uzamış sarılıklı 231 hastayı değerlendirdikleri çalışmada etyolojiyi saptayamadıkları grup çıkarıldığında en sık etyolojik nedenin %14,7 oranı ile hematolojik hastalıklar olduğunu ve bunun da kan grubu uyumsuzluklarına bağlı olduğunu bildirmişlerdir.<sup>122</sup>

Uzamış sarılığı olan vakalarımızın etiyolojik nedenlerinden dördüncü grubu % 2,2 oran ile konjenital hipotirodi oluşturmuştur. Literatürde çeşitli çalışmalarda bu oran %1,2 ile % 25 bildirilmiştir.<sup>121,123</sup> Merih Çetinkaya ve arkadaşlarının uzamış sarılıklı bebeklerde etiyolojik dağılım çalışmasında etiyolojiye göre dağılımına göre en sık anne sütü

(%53), ikinci sepsis (%29), üçüncü idrar yolu enfeksiyonu (%14.9) saptanmıştır.<sup>123</sup> Bizim çalışmamızda ise en sık anne sütü (%69) saptanmıştır. İkinci ise diğer çalışmadan farklı olarak çalışmamızda daha yüksek oranda saptanan idrar yolu enfeksiyonudur (%20,8).

Çalışmamızda uzamış sarılıkla ilgi yapılan tetkikler üç grupta incelendi: Kısıtlı tetkikler (direkt bilirubin ve G6PDG), orta kısıtlı tetkikler (total ve direkt bilirubin, idrar kx) ve tüm tetkikler (total ve direkt bilirubin, idrar kültürü, tiroid fonksiyon testleri, kan grubu, direkt Coombs ve G6PDG). Orta kısıtlı tetkiklerin daha fazla yapıldığı görüldü ve uzamış sarılıklı term bebeklerde orta kısıtlı tetkik yapılması gerektiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,006**). Birçok çalışmada bu konuyla ilgili farklı fikirlerin olduğu gözlemlendi. S. Hannam<sup>124</sup> ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 154 uzamış sarılıklı bebeğe tüm tetkikler (total ve direkt bilirubin, idrar kültürü, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, kan grubu, direkt Coombs ve G6PDG) yapılmış ve uzamış sarılıkta indirekt hiperbilirubinemi insidansı 0.14/1000 saptanmıştır. Uzamış sarılık protokolü değişmiş, fazla tetkik yapılmasının gereksiz olduğu kanaatine varılmıştır. Gaita kartları oluşturulmuş, gaita renginin yeşil veya sarı olup olmadığına bakılmıştır. Kanda total ve direkt bilirubin, gerekli olan bebeklere de G6PDG bakılması önerilmiştir. Tam idrar tetkiki ve idrar kültürünün bakılmasının yeterli olduğunu bildirilmiştir.<sup>123</sup> Uzamış sarılıkta tam idrar tetkiki ve idrar kültürü gerekli mi diye İngiltere’de yapılan bir çalışmada 319 uzamış sarılıklı bebekten sadece 1’inde idrar yolu enfeksiyonu saptanmış ve sarılık ile beraber tüm bebeklerde idrar kültürü istenmesinin uygun olmadığı bildirilmiştir.<sup>125</sup> Nepal’de yapılan başka bir çalışmada, uzamış sarılıklı indirekt hiperbilirubinemili hastalarda İYE oranı %12,9 saptanmış ve bu çalışmada uzamış sarılıklı indirekt hiperbilirubinemi ile İYE arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu gibi durumlarda İYE için idrar kültürünün değerlendirilmesinin bir tarama testi olarak kullanılabileceği önerilmektedir.<sup>126</sup> Uzamış sarılıklı bebeklerin değerlendirilmesi için NICE önerileri adlı bir çalışmada<sup>127</sup> 197 bebek iki grupta değerlendirilmiş. Grup 1’de 105 bebeğe direkt bilirubin, idrar kültürü, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, kan grubu, direkt Coombs, idrarda reduktan madde ve G6PDG bakılmış. Grup 2 ‘de ise kısıtlı tetkik (direkt bilirubin, idrarda reduktan madde ve G6PDG) bakılmış. İki grupta da patoloji saptanmamış. Fazla tetkike gerek olmadığı, kısıtlı tetkiklerin yeterli olduğunu ve bu sayede tekrar tetkik gereğinin

ve kontrol randevularının azalacağını bildirmişlerdir. Antenatal USG ile yapısal böbrek anomalileri saptanabildiği ve idrar kültürünü tarama testi olarak öneren literatür yetersiz olduğu için idrar kültürü bakılmasına gerek olmadığı bildirilmiştir.<sup>127</sup>

Uzamış sarılıklı yenidoğan bebeklerde İYE ve prenatal görüntüleme arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı azdır. Biz çalışmamızda uzamış sarılığı olan yenidoğanlarda İYE insidansını diğer etiyolojik faktörlere oranla yüksek olduğunu, prenatal renal görüntüleme ve kısıtlı tetkiklerle erken tanı konulabileceğini gösterdik. Bu konuda prospektif çok merkezli metaanaliz çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır ve akılcı bir algoritma yapılması gerekmektedir.

## 6. ÖZET

**Amaç:** İdrar yolu enfeksiyonları tüm yaş grubundaki çocuklar için yaygın bir enfeksiyon hastalığı olup, tüm enfeksiyonların %5-6 nı, yenidoğan döneminde ise bakteriyel enfeksiyonların büyük bölümünü oluşturur.<sup>5</sup> Bu çalışma da yenidoğanlarda uzamış sarılıkların en önemli nedenlerinden biri olan idrar yolu enfeksiyonunun insidansını belirlemek erken tanı ve idrar yolu enfeksiyonuna sekonder olabilecek komplikasyonları önlemek, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularını gözden geçirmek ve radyolojik bulguları olan hastaların radyolojik bulgularının prenatal öyküleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler :** Ocak 2005-Ekim 2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinikleri ve yenidoğan yoğun bakımda yatarak tetkik ve tedavi edilen hastalar çalışmaya alındı. Term bebeklerde >14 gün, prematür bebeklerde ise >21 gün sonra sarılığı devam eden, serum indirekt bilirubin düzeyi 5 mg/dl üzerinde olan tüm uzamış sarılıklı bebeklerin demografik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile değerlendirildi ve patolojik radyolojik bulgular antenal USG ile karşılaştırıldı. İdrarın mikroskopik incelemesinde her sahada 5 ve üstü lökosit görülmesi: piyüri, Steril idrar kültüründe 100 000 koloni/ml ve üzeri koloni ve tek tip mikroorganizma ve ya şüpheli

pozitifliklerde steril idrar sondası ile kateterizasyonda idrar kültüründe 10.000 koloni/ml ve üzeri koloni ve tek tip mikroorganizma üremesi pozitif kabul edildi.Çalışmamıza dahil edilen tüm bebeklerden idrar kültürü steril idrar sondası ile alınmıştır.

Bulgular : Çalışmaya 2200 sarılık tanısı girilmiş bebek tarandı. 226 uzamış sarılık tanısı konulan hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Uzamış sarılık tanılı 226 bebekten 47'si (%20,7) İYE tanılı (Grup 1), 121'i ( % 53,5) İYE saptanmayan (Grup 2) ve 58'i (%25,8)(Grup 3) idrar kültürü bakılmayan hastalardı. Grup 1' de 36'sı(%76,6) term ,11'i (% 23,4) preterm ,İYE saptanmayan grupta ise 97'si (%80,2) term ,24'ü (%19,8) preterm idi.

Grup 1'de bebeklerde üreyen mikroorganizmalar term bebelerde Klepsiella 14 ( %38.9) ,E.coli 14 (%38.9) ,Enterokok 7 (%19.4) ,Stafilokok 3 (%8.3),Enterobacter 1 (%2.8) ,preterm bebeklerde Klepsiella 6 ( %54.5) ,E.coli 2 (%18.2) ,Enterokok 2 (%18.2) ,Stafilokok 1 (%9.1),Psödomonas 1 (%9.1) saptandı. Üreyen mikroorganizmalar koloni sayısına göre üç grupta değerlendirildi. Term bebeklerde 10000 koloni 13 (%36.1) ,10000 – 50000 koloni 11 (%30.6) ,50000 -100000 koloni 12 (%33,3) ,preterm bebeklerde 10000 koloni 3 (%27.3) ,10000 – 50000 koloni 2 (%18.2) ,50000 -100000 koloni 6 (%54,5) saptandı. Term ve preterm bebeklerde üreyen mikroorganizmalardan Klepsiella ve E.colinin fazla ürediği görüldü(p= 0,287).

Uzamış sarılıklı bebeklerin 8'de üriner USG de patolojik bulgu (PUV, bilateral böbreklerde minimal kaliyektazi, sol böbrek pelvisi ekstrarenal yerleşimli olup inferior polde fokal kaliyektazi ,bilateral böbreklerde grade 1 ekojenite artışı, sol böbrek toplayıcı sistemde grade 1 dilatasyon ,bilateral pelvikaliksiyel sistem hafif belirgin, sol böbrek toplayıcı sistemde grade 2 dilatasyon, sol böbrekte grade 1 hidronefroz) saptandı.enfeksiyon saptanan hastalara uygun doz antibiyotik tedavisi verildi.

## 7. SONUÇ

İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biridir.Tüm enfeksiyonların %5-6 'sını oluşturur.<sup>4</sup> Yaş ,immün sistem, anatomik faktörler idrar yolu enfeksiyonu gelişme riskini etkilemektedir.<sup>5</sup> Yenidoğan bebeklerdeki İYE bebek ve çocuklardakilerden farklılıklar gösterir. İYE sıklığı yenidoğan bebeklerde, erkek



cinsiyette daha sık olup genellikle bakteriyemiye veya altta yatan bir böbrek veya idrar yollarına ait bir anomaliye eşlik eder.<sup>5</sup> Bu nedenle yenidoğanlarda üriner sistem enfeksiyonları böbrekte parankimal skar ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabileceği için böbrek ve idrar yollarının fonksiyonel anomalileri incelenmesi önemlidir.<sup>5</sup> Bu dönemde ateş ve diğer yaş gruplarında tanıya götürecek septomlar olmayabilir ve farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilir.<sup>91</sup> Bu dönemde ortaya çıkan birçok enfeksiyonda olduğu gibi yenidoğan döneminde İYE’de sarılık genellikle ilk ve önemli bulgu olarak tespit edilmektedir. Uzamış sarılık tanısı alan toplam 226 bebekten 47’de (% 20,8) idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu ile sarılığın başlama günü arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p = 0.044$ ). Çalışmamızda preterm bebeklerde sarılığın daha geç ortaya çıktığı saptanmıştır. Çalışmamızda uzamış sarılığı olan idrar yolu enfeksiyonu ile indirekt bilirübin değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p = 0,05$ ). İdrar yolu enfeksiyonu olan preterm bebeklerin , serum indirekt bilirubin düzeylerinin term bebeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Direkt hiperbilirübinemisi olan hasta bulunmadı. Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu ile tam idrar tetkiğinde lokosit bulunması durumu (piyüri) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=<0.001$ ). İdrar kültüründe üremesi olan 47 hastanın 38’inde piyüri görülmekteydi.Uzamış sarılıklı bebeklerin patolojik ultrasonografi bulguları antenatal ultrasonografi bulguları ile karşılaştırıldı ve idrar yolu enfeksiyonu olmayan grupta anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,002$ ).Antenatal ultrasonografi normal olsa da idrar yolu enfeksiyonu olabileceğini ve uzamış sarılık da idrar yolu enfeksiyonunun erken bulgusu olabilir. uzamış sarılıklı term bebeklerde orta kısıtlı tetkik yapılması gerektiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,006$ )

## 8. KAYNAKLAR

1. Ç. Asuman, T.Münevver, G.Tuğba ,Yenidoğan Sarılıkları In.. Türk Neonatoloji Derneği ,Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2016 ,sayfa 5-8
2. Stephen J. Mcphee, William F. Ganong Bilirubin Metabolizması, S.Gültekin Ç.Erkan , Hastalıkların Patofizyolojisi (4 st.ed ) Palme Yayınları, Ankara, 2006
3. Sarıcı Ü., Sarılık In.. Yurdakök .M ,Yurdakök Pediatri (1 st.ed) Güneş Tıp Kitapevleri ,Ankara,2017
4. Yapıcıoğlu H. , Üriner Enfeksiyonlar In.. Yurdakök .M ,Yurdakök Pediatri (1 st.ed) Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara,2017
5. Sarıtaş Ö. , İdrar Yolu Enfeksiyonları In.. Yurdakök .M ,Yurdakök Pediatri (1 st.ed) Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara,2017
6. Ç. Asuman, T.Münevver, G.Tuğba ,Yenidoğan Sarılıkları In.. Türk Neonatoloji Derneği ,Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2016 ,sayfa 17
7. Hansen TWH, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill, 2012: 65-95.
8. Schwarz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia. Current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emer Care* 2011; 27: 884889.
9. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant* (10th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 1617-1673.
10. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
11. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 214-224.

12. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 843-861.
13. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24: 650-662.
14. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of pre-discharge hour-specific bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
15. Alpay F, Sarıcı SÜ, Tosuncuk HD, et al. The value of firstday bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106: e16.
16. Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
17. Sarıcı SÜ, Yurdakök M, Serdar MA, et al. An early (sixthhour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002; 109: e53.
18. Sarıcı SÜ. Incidence and etiology of neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2010; 56: 128-129.
19. Sarıcı SÜ. Yenidoğan sarılıkları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed). *Temel Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 491-497.
20. Wong RJ, Bhutani VK. Pathogenesis and etiology of unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn. In: *UpToDate*, Abrams SA, Rand EB (eds), *UpToDate*, Waltham, MA, March 04, 2014 (Son erişim tarihi: 17 Haziran 2015).
21. Volpe JJ (ed). Bilirubin and brain injury. *Neurology of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 619-651.
22. Stanley Ip, Chung M, Kulig J, et al, and the Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114: 130-153.
23. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 104: 1198-1203.

24. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009; 29 Suppl 1: S25-45.
25. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 93: 488-494.
26. Sarıcı SÜ, Candemir G, Alpay F. How reliable is clinical assessment in neonatal jaundice? *Acta Paediatr* 2004; 93: 857-858.
27. Carceller-Blanchard A, Cousineau J, Delvin EE. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates. *Clin Biochem* 2009; 42: 143-149.
28. Sarıcı SÜ, Köklü E, Babacan O. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers in term and near-term neonates. *Neonatal Netw* 2014; 33: 138-142.
29. Rodríguez-Capote K, Kim K, Paes B, Turner D, Grey V. Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. *Clin Biochem* 2009; 42: 176-179.
30. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117: 1174-1183.
31. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq 35$  weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009; 124: 1193-1198.
32. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846851.
33. Sarıcı SÜ, Alpay F, Dünderöz MR, Özcan O, Gökçay E. Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for hyperbilirubinemia of term newborns. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 280-285.
34. Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E. Comparison of the efficacy of conventional special blue light phototherapy and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 1999; 88: 12491253.
35. Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E. Double versus single phototherapy in term newborns with significant hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 36-39.

36. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in a large managed care organization. *Pediatrics* 2003; 111: 1303-1311.
37. Alpay F, Sarıcı SÜ, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gökçay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999; 88: 216-219.
38. Ives NK. Neonatal jaundice. In: Rennie JM (ed). *Roberton's Textbook of Neonatology*. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 661-678.
39. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93: 488-494.
40. Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 171-179.
41. Ismaili K, Lolín K, Damry N, Alexander M, Lepage P, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *J Pediatr* 2011; 158: 9194.
42. Lin DS, Huang SH, Lin CC, Tung YC, Huang TT, Chiu NC, Koa HA, Hung HY, Hsu CH, Hsieh WS, Yang DI, Huang FY. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics* 2000; 105: E20.
43. Riskin A, Toropine A, Bader D, Hemo M, Srugo I, Kugelman A. Is it justified to include urine cultures in early (<72 hours) neonatal sepsis evaluations of term and late preterm infants? *Am J Perinatol* 2013; 30: 499-504.1106
44. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 126: 1084-1091.
45. Wald ER. Cystitis and pyelonephritis. In: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P (eds). *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (6th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
46. Wiswell TE, Smith FR, Bass JW. Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics* 1985; 75: 901-903.
47. O'Donovan DJ. Urinary tract infections in neonates. 2015, <http://www.uptodate.com/contents/urinary-tractinfections-in-neonates>

48. Eliakim A, Dolfen T, Korzets Z, Wolach B, Pomeranz A. Urinary tract infection in premature infants: the role of imaging studies and prophylactic therapy. *J Perinatol* 1997; 17: 305-308.
49. Jantunen ME, Siitonen A, Kokkimies O, et al. Predominance of class II papG allele of *Escherichia coli* in pyelonephritis in infants with normal urinary tract anatomy. *J Infect Dis* 2000; 181: 1822-1824.
50. Traylor LA, Mayeux PR. Nitric oxide generation mediates lipid-A induced oxidant injury in renal proximal cells. *Arch Biochem Biophys* 1997; 338: 129-135.
51. Huicho L, Campo-Sanchez M, Alamo C. Meta-analysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1-11.
52. Downs SM. Technical Report: Urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Subcommittee of American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999; 103: e54
53. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, et al. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994; 124: 513-519.
54. Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* 2004; 114: e249-e254.
55. Schmidt B, Copp HL. Work-up of pediatric urinary tract infection. *Urol Clin North Am* 2015; 42: 519-526.
56. Shalaby-Rana E, Lowe LH, Blask AN, et al. Imaging in pediatric urology. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1065-1089.
57. Hansson S, Dhamey M, Singstrom O, et al. Dimercaptosuccinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004; 172: 1071-1074.
58. Hellerstein S. Acute urinary tract infection-evaluation and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 134-138.
59. Davidson C. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. *Pediatrics* 2011; 128: 595-610.

60. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* 2011; 128: 595-610.
61. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, PENCHANSKY L, Charron M. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 304-309.
62. Snodgrass WT, Bush NC. Urinary tract infection. In: Snodgrass WT (ed). *Pediatric Urology: Evidence for Optimal Patients Management*. New York: Springer Science + Business Media, 2013: 1- 15.
63. Downey LC, Benjamin DK Jr, Clark RH, et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2013; 33: 302-306.
64. Sastre JB, Apricio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernandez MC, Grupo de Hospitales Castrillo. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radioimaging studies. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1735-1741.
65. Tebruegge M, Pantazidou A, Clifford V, Gonis G, Ritz N, Connell T, Curtis N. The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection. *PLoS One*. 2011; 6: e26576.
66. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Eng J Med* 2003; 348: 195-202.
67. Williams G, Craig JC. Long term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infections in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD001534.
68. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12: CD008772.
69. Duzova A, Ozen S. Vesicoureteral reflux in childhood. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2003; 14: 290-295.
70. Shim YH, Lee JW, Lee SJ. The risk factors of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary systems. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 309-312.
71. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, et al. The Swedish reflux trial in children. I: Study design and study population characteristics. *J Urol* 2010; 184: 274-279.

72. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkensson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children. III: Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010; 84: 286-291.
73. Brandstrom P, Neveus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children. IV: Renal damage. *J Urol* 2010; 184: 292-297.
74. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, et al. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2010; 184: 1134-1144.
75. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2014; 370: 2367-2376.
76. Cara-Fuentes G, Gupta N, Garin EH. The RIVER study: a review of its findings. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 703-706.
77. Braga LH, Mijovic H, Mphil FF, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis. *Pediatrics* 2013; 131: e251-261.
78. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child* 2005; 90: 853-858.
79. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994 ;15:422-432.
80. Maisels MJ, Gifford KL, Antle CE, Lieb GR. Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988;81:505-511
81. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice . In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn* 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1003-1007.
82. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986;78:837-843
83. Hamosh M. Breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:145-149.
84. Gourley GR, Arend RA. B-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986;22:644-646.



85. Forsyth JS, Donnet L, Ross PE. A study of the relationship between bile salts, bile salt stimulated lipase and free fatty acids in breast milk: normal infants and those with breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:205-210.
86. Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediatric Cilt1, Nobel Tıp Kitabevi* 2002;402-420
87. Dağoğlu T., Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji, İstanbul, Nobel Tıp* 2000, 443-460
88. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991;118:425-430.
89. Monaghan G, Mc Lennan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr.* 1999; 134:441-446.
90. Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. *Pediatr Int* 2004; 46: 21-25.
91. Cascio S, Chertin B, Yoneda A, Rolle U, Kelleher J, Puri P. Acute renal damage in infants after first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 503-505.
92. Hacer YILMAZ, Ebru ÖZ, Ayşe Esin KİBAR, Nur PELTEK, Nazlı KARA, Fatmanur ÇAKMAK , Sevim ÜNAL KIZILATEŞ, Uzamış Sarılıklı Bebeklerin İdrar Yolu Enfeksiyonu Yönünden Değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16(1):25-32
93. YILMAZ, H., Ebru, Ö. Z., KİBAR, A. E., PELTEK, N., ÇAKMAK, F., & KIZILATEŞ, S. Ü. (2007). Uzamış sarılıklı bebeklerin idrar yolu enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 16(1), 25-32
94. Omar C, Hamza S, Bassem AM, Mariam R Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns. *N Am J Med Sci.* 2011 Dec;3(12):544-7. doi: 10.4297/najms.2011.3544
95. Marjaneh Zarkesh\*, Afshin Safayi Assl, Sara Ramtinfar, Maryam Shakiba , Incidence of Hyperbilirubinemia and Urinary Tract Infection in Asymptomatic Term Neonates Under Two Weeks of Age, Shahrivar Children's Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran ,*Iranian Journal of Neonatology*

96. Nader Pashapour, Ahmad Ali Nikibakhsh, Sariyeh Golmohammadlou, Urinary Tract Infection in Term Neonates with Prolonged Jaundice, Department of Pediatrics, Imam Hospital, Urmia University of Medical Sciences, Urmia ,Iran ;Department of Mother and Child Health, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran ; Urology Journal Vol 4 No 2 Spring 2007
97. Bilgen H1, Ozek E, Unver T, Biyikli N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. Turk J Pediatr. 2006 Jan-Mar;48(1):51-5.
98. Hung-Ta Chen , Mei-Jy Jeng , Wen-Jue Soong , Chia-Feng Yang , Pei-Chen Tsao , Yu-Sheng Lee , Shu-Jen Chen , Ren-Bin Tang , Hyperbilirubinemia with urinary tract infection in infants younger than eight weeks old, Received June 17, 2010; accepted November 5, 2010
99. Çocuk Nefroloji Derneği ,İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Tanı ve Görüntüleme Kılavuzları ve Sorunları ,40-42 /62
100. Murat N, Kasap B, Kavukçu S, et al. In vitro analysis of the effect of hyperbilirubinemia on rabbit ureter and bladder. Pediatr Nephrol 2006;21:328-32.
101. Seeler RA, Hahn K. Jaundice in Urinary Tract Infection in Infancy. Amer J Dis Child 1969;118:553-8.
102. YILMAZ, Hacer, et al. "Uzamış sarılıklı bebeklerin idrar yolu enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi." Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics 16.1 (2007): 25-32.
103. Omar, Chamdine, et al. "Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns." North American journal of medical sciences 3.12 (2011): 544.
104. Yüksel S, Yüksel G, Çakar N. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları. T Klin J Pediatr 2002;11:41-9.
105. Bauer S, Eliakim A, Pomeranz A, et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. Pediatr Infect Dis J 2003;22:426-30.

106. Tuygun N. Yenidogan Döneminde Uzamıs Sarılıklı Olguların Etiyolojik Yönden İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Hastalıkları, Ankara, 2001.
107. Öcal G, Abal G, Arsan S ve ark. Yenidoganlarda nonfizyolojik nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1988;41:657- 66.
108. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Panchansky L, Charron M. s urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:304-9.
109. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the fist year of life. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:925-33.
110. Rushton HG. Urinary tract infections in children. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:1133-69.
111. Bouchier D, Abbott GD, Maling TMJ. Radiological abnormalities in infants with urinary tract infections. *Arch Dis Child* 1984;59:620-4.
112. Merenich WM, Popky GL. Radiology of renal infection. *Med Clin North Am* 1991;75:425-62.
113. Goldman M, Lahat E, Strauss S, et al. Imaging after urinary tract infection in male neonates. *Pediatrics* 2000;105:1232-5.
114. Arsan S, Koç E, Ulusahin N, Sönmezısık G. Yenidoganlarda uzamıs indirekt hiperbilirubineminin etiyolojik yönden incelenmesi. *MN Klinik Bilimler* 1995;1:14-8.
115. Smellie JM, Rigden SPA, Prescod NP. Urinary tract infection: A comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child* 1995;72:247-50.
116. Gartner LM. Breastfeeding and jaundice. *J Perinatol* 2001; 21:25-9.

117. Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3 (alpha), 20 (beta)diol in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest* 1964;43: 2037-47.
118. Buitter HD, Dijkstra SS, Oude Elferink RF, Bijster P, Woltil HA, Verkade HJ. Neonatal jaundice and stool production in breast-or formula-fed term infants. *Eur J Pediatr* 2008; 167:501-7.
119. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000;89:694-7
120. Maruo, Yoshihiro, et al. "Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene." *Pediatrics* 106.5 (2000): e59-e59.
121. Tekinalp G, Ergin H, Erdem G, Yurdakök M, Yigit S. Yenidogan döneminde uzamış sarılıklı 82 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* 1996;39:441-8.
122. Tuygun N. Yenidogan Döneminde Uzamış Sarılıklı Olguların Etiyolojik Yönden İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Hastalıkları, Ankara, 2001.
123. Merih Çetinkaya, Hilal Özkan, Nilgün Köksal, Okan Akacı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye ,*Journal of Current Pediatrics* 2008; 6: 99-103
124. Hannam, S., M. McDonnell, and J. M. Rennie. "Investigation of prolonged neonatal jaundice." *Acta Paediatrica* 89.6 (2000): 694-697.
125. Chowdhury, Tanzila, Hamudi Kisat, and Kjell Tullus. "Does UTI cause prolonged jaundice in otherwise well infants?." *European journal of pediatrics* 174.7 (2015): 971-973.

126. Malla, T., et al. "Urinary Tract Infection in Asymptomatic Newborns with Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia: A Hospital based Observational study from Western Region of Nepal." Kathmandu University medical journal (KUMJ) 14.53 (2016): 41.
127. Rodie, M. E., et al. "NICE recommendations for the formal assessment of babies with prolonged jaundice: too much for well infants?." Archives of disease in childhood (2010): archdischild199984.

