

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KOMPLİKE VE KOMPLİKE OLMAYAN İDRAR YOLU  
ENFEKSİYONLARININ TEDAVİ VE PROFİLAKSİNDE  
PROBİYOTİKLERİN YERİ

Dr. Nuran ÇETİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2013



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KOMPLİKE VE KOMPLİKE OLMAYAN İDRAR YOLU  
ENFEKSİYONLARININ TEDAVİ VE PROFİLAKSİNDE  
PROBİYOTİKLERİN YERİ

Dr. Nuran ÇETİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Bilal YILDIZ

ESKİŞEHİR

2013

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nuran ÇETİN'e ait "Komplike ve komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde probiyotiklerin yeri" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

05.02.2013

Jüri Başkanı Doç. Dr. Bilal YILDIZ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

Üye Prof. Dr. Sultan DURMUŞ AYDOĞDU  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Üye Doç. Dr. Ener ÇAĞRI DİNLEYİCİ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Yoğun Bakım ve Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan



## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda yapmış olduğum yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimleri ile destek olan, tezimin her aşamasında katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nurdan KURAL'a, eğitimim sırasında bana her zaman yol gösteren, bilimsel ve mesleki anlamda destek veren Sayın Doç. Dr. Bilal YILDIZ'a, tezimin oluşması ve yönlendirilmesinde büyük katkıları olan Sayın Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye teşekkür ederim.

## ÖZET

Çetin, N. Komplike ve komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde probiyotiklerin yeri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Bu çalışmada akut ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde probiyotiklerinin etkinliği araştırılması planlandı. Çalışmaya akut idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 40 hasta ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen 40 hasta dahil edildi. Akut idrar yolu enfeksiyonu tanılı 40 hastanın 20'sine antibiyotik tedavisi, 20'sine ise antibiyotik tedavisi yanı sıra *Saccharomyces boulardii* verildi. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan 40 hastanın 20'sine antibiyotik profilaksisi başlandı. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanılı diğer 20 hastaya antibiyotiğe ek olarak *Saccharomyces boulardii* verildi. Akut idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde antibiyotik yanı sıra probiyotik eklenen olgularda relaps riskinde azalma (OR=0.706, 95%CI=0.27-1.82) olduğu saptandı. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen ve antibiyotik profilaksisi alan hastalarda ortalama yıllık idrar yolu enfeksiyonu sayısının  $2.80 \pm 1.00$ , antibiyotik profilaksisine ek olarak *Saccharomyces boulardii* alan hastalarda ortalama yıllık idrar yolu enfeksiyonu sayısının  $1.65 \pm 1.08$  olduğu gözlemlendi ( $p=0.001$ ). Probiyotiklerin yıllık ortalama idrar yolu enfeksiyonu sıklığını ve relaps riskini azaltması nedeni ile idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların akut tedavi ve profilaksisinde antibiyotik tedavisine ek olarak kullanılabilmesi sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut idrar yolu enfeksiyonu, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, probiyotik, çocukluk çağı

## ABSTRACT

Cetin, N. Place of probiotics in treatment and prophylaxis of complicated and uncomplicated urinary tract infections. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Pediatric Nephrology, Minör in the Master Thesis, Eskisehir, 2013. In this study, it was aimed to investigate the effectiveness of probiotics in treatment and prophylaxis of complicated and uncomplicated urinary tract infections. Study included 40 patients diagnosed acute urinary tract infection and 40 patients with a diagnosis of recurrent urinary tract infection. 20 patients diagnosed acute urinary tract infection were treated with antibiotics. *Saccharomyces boulardii* was added to the other 20 patients in addition to antibiotic. Antibiotic prophylaxis was started in 20 patients with recurrent urinary tract infection. *Saccharomyces boulardii* were given to the other 20 patients with recurrent urinary tract infection in addition to antibiotic. There was reduction in the risk of relapse in patients with diagnosed acute urinary tract infection treated with *Saccharomyces boulardii* in addition to antibiotics (OR=0.706, 95%CI=0.27-1.82). The annual average number of urinary tract infections was determined to be  $2.80\pm 1.00$  in patients who received antibiotic prophylaxis. The annual average number of urinary tract infections was determined to be  $1.65\pm 1.08$  in patients who received antibiotic prophylaxis with *Saccharomyces boulardii* ( $p=0.001$ ). It was concluded that probiotics can be used in prophylaxis and acute treatment of patients with urinary tract infections in addition to antibiotic therapy because probiotics reduce the risk of relaps and annual average number of urinary tract infections.

Key Words: Acute urinary tract infections, recurrent urinary tract infections, probiotics, children.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etkenler	4
2.1.4. Risk faktörleri	5
2.1.5. Patogenezi	6
2.1.6. Klinik bulgular ve sınıflandırma	12
2.1.7. Tanı	16
2.1.8. Tedavi	20
2.1.9. İYE tekrarının önlenmesi	23
2.1.10. Probiyotikler	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	59

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABU	Aseptomatik bakteriüri
CRP	C reaktif protein
DMSA	Dimerkaptosüksinik asit
E. coli	Escherichia coli
ESBL	Expanded spectrum beta lactamase
IgA	İmmünglobulin A
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
LPS	Lipopolisakkarid
TGF	Transforming growth faktör
TLR	Toll like reseptör
USG	Ultrasonografi
VCUG	Voiding sistoürografi
VUR	Vezikoüreteral reflü

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. E. coli'nin virulans faktörleri	7
2.2. Üriner sistemi koruyan konak faktörleri	9
2.3. Pyelonefritik skar patogenezi	11
2.4. Gastrointestinal sistemde bulunan üropatojenlerin probiyotikler ile yer değiştirmesi	28
4.1. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı	33
4.2. Akut İYE tanılı olgularda relaps ve reenfeksiyon sıklığı	40
4.3. Antibiyotik ve probiyotik profilaksisi alan olguların izlem öncesi ve izlem sonrası yıllık İYE sayılarının karşılaştırılması	41
4.4. Yalnızca antibiyotik profilaksisi alan hastalar ile profilaksiye probiyotik eklenen hastaların İYE geçirme oranları.	42
4.5. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen hastalarda ESBL(+) mikroorganizma oranlarının karşılaştırılması	44
4.6. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen olgularda izlem öncesi ve sonrası sentetik penilin direnç oranlarının karşılaştırılması.	49
4.7. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen olgularda izlem öncesi ve sonrası 3.kuşak sefalosporin direnç oranlarının karşılaştırılması.	51

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. İYE'na neden olan mikroorganizmalar	4
2.2. İYE gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri	5
2.3. İYE olan çocuklarda klinik bulgular	13
2.4. İYE'nun lokalizasyonunu belirlemede klinik ve laboratuvar bulgularının değeri	16
2.5. İdrar alınma yöntemine göre İYE tanısı	17
2.6. Ulusal Sağlık ve Klinik Denemeler Enstitüsü (NICE) görüntüleme önerileri	19
2.7. Yüksek risk taşıyan hastaların özellikleri	20
2.8. Sistitli hastalarda antibiyotik tedavisi	21
2.9. Pyelonefritli olgularda oral tedavi	21
2.10. Pyelonefritli olgularda parenteral tedavi	22
2.11. İYE profilaksisinde kullanılan ajanlar	24
4. 1. Akut İYE tanılı hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı	31
4.2. Tekrarlayan İYE tanılı hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı	32
4.3. İYE olan hastalarda görülen yakınmaların yaş gruplarına göre dağılımı	34
4.4. Akut İYE tanılı hastaların başvuru yakınmaları	35
4.5. Tekrarlayan İYE tanılı hastaların başvuru yakınmaları	35
4.6. Akut İYE tanılı hastalarda görülen üriner sistem anomalileri	36
4.7. Tekrarlayan İYE tanılı hastalarda görülen üriner sistem anomalileri	37
4.8. Akut İYE tanılı hastalarda saptanan mikroorganizmalar	37
4.9. Tekrarlayan İYE tanısı ile izlenen hastalarda saptanan mikroorganizmalar	38
4.10. Akut İYE olan, probiyotik eklenen ve eklenmeyen hastalar arasında komplike İYE ve skar oranlarının dağılımı	39
4.11. Tekrarlayan İYE olan, antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen ve eklenmeyen hastalar arasında komplike İYE ve skar oranlarının dağılımı	39
4.12. Hastaların ortalama yıllık İYE sayılarının değerlendirilmesi	41
4.13. Antibiyotik profilaksisi alan hastalar ile antibiyotik yanı sıra probiyotik profilaksisi alan olguların ESBL oranlarının karşılaştırılması.	43
4.14. Akut İYE tanılı hastalarda saptanan mikroorganizmaların direnç oranları.	45

- 4.15. Tekrarlayan İYE tanılı hastalarda saptanan mikroorganizmaların direnç oranları (%). 46



## 1.GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağının en sık görülen hastalıklarından biridir (1). Klinik bulguları genellikle nonspesifik olup enfeksiyonun şiddetine ve çocuğun yaşına göre değişebilmektedir (2). Tedavide başarılı olabilmek için erken tanı oldukça önemlidir (3, 4).

Kız çocukların %8.4'ü, erkek çocukların ise % 1.7'si en az bir kez İYE'na yakalanmaktadır. Bu çocukların % 30'unda İYE tekrarladığı saptanmıştır (5). İYE tekrarlama için en önemli risk faktörü anatomik malformasyonlar olup ilk sırada veziköüreteral reflü (VUR) yer almaktadır (5). Tekrarlayan İYE glomerul fonksiyonlarında bozulmaya, yetişkin döneminde tekrarlayan pyelonefritlere, erken yaşta hipertansiyona ve son dönem böbrek hastalığına yol açabilmektedir (6).

DeneySEL çalışmalar akut ateşli İYE'nun neden olduğu böbrek lezyonlarının erken tanı ve tedavi ile sınırlandırılabilirliği veya önlenilebileceğini göstermiştir (2). Tedavide gecikme olması böbrek hasarına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda uzun dönem düşük doz antibiyotik kullanımının semptomatik İYE riskini azalttığı belirlenmiştir (7). Böylece çocuklarda yeni skar oluşumu ve kronik böbrek yetmezliği önlenilebilmektedir (8). Ancak uzun süre antibiyotik kullanımına bağlı olarak dirençli mikroorganizmaların arttığı bilinmektedir (9). Bu nedenle hastalarda alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır (10).

İYE genellikle gaitada bulunan bakteriler ile asendan yolla oluşmaktadır. İn vivo şartlarda mikroorganizmalara karşı kullanılan probiyotiklerin barsak enfeksiyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğu saptanmıştır (11, 12). Kontiokari ve arkadaşları diyet faktörlerinin, antibiyotik kullanımının ve yaşın barsak florası ile oluşan İYE gelişimini etkilediğini belirtmektedir (13). Probiyotikler alındığında sağlığa yararlı olan canlı organizmalar olarak tanımlanabilir (14). Mikroorganizmaların büyümesi için esas olan substratlara bağlanarak İYE'nunu önledikleri belirtilmektedir (15). Fermente gıdalar ve yararlı bakteriler yüzyıllar boyunca dünyada oldukça popüler olmuştur. Birkaç yıl öncesine kadar probiyotiklerin alternatif tıpta kullanımları tartışılırken şimdi yaygın olarak

kullanılmaktadırlar (16). Doğal probiyotik olarak bilinen anne sütünün sütçocuklarında tekrarlayan İYE'nu önlediği kanıtlanmıştır (17). Çocukluk döneminde görülen İYE'nunda probiyotik kullanımı ile uzun süre antibiyotik kullanımına bağlı dirençli mikroorganizma gelişiminden ve oluşabilecek yan etkilerden kaçınılması sağlanacaktır (9).

Bu çalışmada komplike ve komplike olmayan tekrarlayan İYE'nın profilaksisinde ve akut İYE tedavisinde probiyotiklerin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu

#### 2.1.1 Tanım

Üriner sistem normalde sterildir. İdrar yolu enfeksiyonu üretra, mesane, üreter veya böbreklerde enfeksiyon gelişmesidir (1, 2).

Bakteriüri: İdrarda bakteri bulunmasıdır. Bakteriüri üretral veya periüretral flora ile bulaşmaya veya enfeksiyona bağlı olarak görülmektedir.

Anlamli bakteriüri: Bakteriürinin enfeksiyona veya bulaşa bağılı olduğunu ayırt etmede kullanılan bir terimdir. Anlamli bakteriüri kriterleri çocuğun yaşına ve idrarın elde edilme şekline göre değişiklik göstermektedir.

Anlamli bakteriüri kriterleri;

- Semptomatik kız hastada ml'de  $10^2$  CFU koliform bakteri veya ml'de  $10^5$  CFU koliform olmayan bakteri üremesi,
- Semptomatik erkek hastada ml'de  $10^3$  CFU bakteri görülmesi,
- Asemptomatik hastada ardışık alınan iki idrar örneğinde ml'de  $10^5$  CFU bakteri bulunması,
- Semptomatik hastada suprapubik aspirasyonda herhangi bir bakteri üremesi,
- Kateterle alınan idrar örneğinde ml'de  $10^2$  CFU bakteri saptanmasıdır (3).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

İYE'nun prevalansı yaşa ve cinsiyete bağılı olarak değişkenlik göstermektedir (18). Yedi yaşına kadar kız çocukların %8'i, erkek çocukların %2'si İYE geçirmektedir (19). Bir çalışmada acil servise ateş nedeni ile getirilen 0-2 ay arasındaki çocukların %5'inde İYE olduğu saptanmıştır (20).

Kız çocuklarında ilk İYE genellikle ilk 5 yaşta görülmektedir. İlk İYE'undan sonra kızların %60-80'inde 18 ay içinde ikinci İYE gelişmektedir. İYE erkek çocuklarında, genellikle yaşamın ilk yılında görülmektedir. Sünnetsiz erkek

çocuklarında İYE daha sık görülmektedir. Yaşamın ilk 1 yılında E/K oranı 2.8–5.4 : 1 iken 1–2 yaş arasında bu oran 1 : 10'dur (21).

### 2.1.3 Etkenler

Çocuklardaki İYE'nin büyük bir kısmı asendan yol ile olmaktadır. Bununla birlikte yenidoğan döneminde hematojen yayılım görülebilmektedir. İYE genellikle tek mikroorganizmaya bağlı olarak gelişmektedir. Hastaların % 60-80'inde etkenin *Escherichia coli* olduğu belirlenmiştir (22). Diğer mikroorganizmalar arasında *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus* ve *Enterobacter* türleri sayılabilir (23, 24), (Tablo 2.1). Böbrek taşı olan, anatomik defekti bulunan, antibiyotik kullanan ve mesane kateterizasyonu uygulanan çocuklarda *Pseudomonas*, grup B *Streptococcus* ve *Staphylococcus aureus* etken olarak görülebilmektedir (25, 26).

Fungal enfeksiyonlar nadir görülmekle birlikte uzun süre foley takılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, diabetes mellitus tanısı ile izlenen ve kortikosteroid kullanan hastalarda etken olabilmektedir (3, 27, 28, 22).

Tablo 2.1. İYE'na neden olan mikroorganizmalar (29).

	N (%)
<i>E. coli</i>	277 (54)
<i>Klebsiella</i> türleri	88 (17.2)
<i>Proteus</i> türleri	62 (12.1)
<i>Staphylococci</i> türleri	31 (6)
<i>Pseudomonas</i> türleri	15 (2.9)
<i>Enterococcus</i> türleri	15 (2.9)
<i>Enterobacter</i> türleri	13 (2.5)
Gram-pozitif kok	48 (9.3)

#### 2.1.4. Risk Faktörleri

İlk İYE sıklıkla yaşamın ilk bir yılında gelişmekte ve hastaların bir kısmında tekrarlayarak böbrekte skar gelişme riskini artmaktadır. Primer VUR tekrarlayan İYE ve skar için bilinen en önemli risk faktörüdür (30). Bununla birlikte İYE'nun üriner sisteminde anomali bulunmayan çocuklarda da tekrarladığı belirlenmiştir (31). Kız cinsiyet ve işeme disfonksiyonu, normal üriner sistemi olan çocuklarda İYE'nun tekrarlamasına neden olan en önemli risk faktörleridir (32, 33). Vaginal reflü, sütçocukluğu döneminde geçirilen akut pyelonefrit ve erkek çocuklarının sünnetsiz olması diğer risk faktörleridir (34, 35), (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. İYE gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri (21).

Kız cinsiyet	Vezikoüreteral reflü
Yanlış tuvalet temizliği	Sünnetsiz erkek çocuk
Nörojenik mesane	Sıkı giysiler
P fimbria içeren bakteri	İşeme disfonksiyonu
Kabızlık	Üretral girişimler
Obstrüktif üropati	Labial yapışıklık
Küvet banyosu	
Paraziter enfeksiyonlar	

Yapılan çalışmalarda ateş yakınması ile başvuran süt çocuklarında İYE açısından risk faktörleri değerlendirilmiş ve duyarlılığının %88, özgüllüğünün %30 olduğu belirtilmiştir (36, 37, 38).

Ateşli erkek çocuklarında İYE açısından en önemli risk faktörünün prepisyum derisi olduğu, ateşin şiddet ve süresinin önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (39, 40).

### 2.1.5. Patogenez

Bakterilerin virülans faktörleri spesifik genetik elementler tarafından kodlanmaktadır. Virülans faktörlerinin birlikte bulunması üropatojenik bakteriler olarak adlandırılan özel bir türü oluşturmaktadır (41, 42).

Bakteriyel virülans faktörleri:

- Adezyon ve kolonizasyon faktörleri,
- Bakterinin yaşamı ve immün sistemden kaçışla ilgili faktörler,
- Toksinler olarak sınıflandırılabilir.

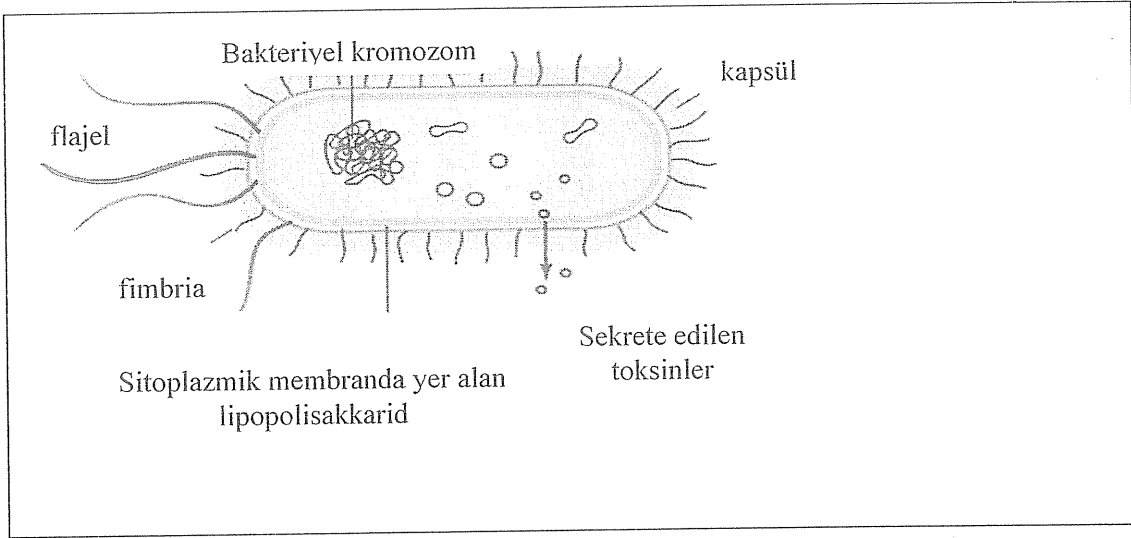
**Adezyon ve Kolonizasyon:**

Üriner sistem epiteline adezyon, bakteri yüzeyinde bulunan yapıların fizikokimyasal bir fonksiyonudur. Üropatojenik E.coli adezinlar ve pili olarak adlandırılan fimbrialar eksprese etmektedir (43). İYE'nun erken döneminde E. coli tarafından eksprese edilen tip 1 fimbria bakterinin epitele tutunmasını sağlamaktadır (44). Ayrıca tip 1 fimbrianın üriner sistemde inflamatuvar yanıtın başlamasını ve bakteri adezyonunu sağladığı belirlenmiştir (45), (Şekil 2.2). Proteus mirabilis ise üriner sisteme kolonizasyonunu kolaylaştıran flagellalara sahiptir (46, 47).

**Yaşam ve İmmün Kaçışla İlgili Faktörler:**

Üropatojenler uygunsuz çevre ve beslenme koşullarında hayatlarını sürdürebilmek için bazı stratejiler geliştirmektedir. Bu koruyucu faktörler arasında sideroforlar, üreaz ve kapsül en önemli olanlarıdır. Aerobaktin demir alımını düzenleyerek E. colinin yaşama ve büyümesinde etkili olmaktadır (48).

Proteus mirabilis tarafından üretilen üreaz çevrenin pH değerini arttırarak taş oluşumunu kolaylaştırmaktadır (49). E. coli üriner sistemde kapsül oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Kapsülü sayesinde fagositozdan korunmayı sağlamaktadır (50, 51). Ayrıca E. coli epitelyum hücrelerine invazyonunu sağlayan polisakkarit matrikse sahiptir. Bu yolla İYE'nunun tekrarlamasına neden olmaktadır (52, 53).



Şekil 2.1. E.colinin virülans faktörleri- Chromek ve ark. (45)'ndan alınmıştır.

**Toksinler:** Bakteriler İYE patogeneğine katkıda bulunan toksinler salgılamaktadır. Bakteriyel hücre membranının bir parçası olan lipopolisakkaritler sistemik ve lokal immün yanıtı başlatmaktadır. Toksin salınımı genellikle infeksiyonun ilerlemesine ve konakta hasara neden olmaktadır (54, 55).

#### Üriner Sistemin Anatomik Özellikleri

Üriner sistem epiteli silyalı epitelden oluşmaktadır. Mesane epiteli mesane volümü ve mesane duvarındaki basınca bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (56). İdrar akımı, mesanenin düzenli boşalması, ve üriner sistemin valv mekanizmaları en önemli koruyucu mekanizmaları oluşturmaktadır (57). Anatomik obstrüksiyonlar İYE'na zemin hazırlamaktadır (58). Veziköüretal reflü İYE'na neden olabilen diğer bir anomalidir. Sıklıkla üreterovezikal bileşkenin matürasyonunda yetersizliğe bağlı olarak görülmektedir. VUR bütün çocuklar içinde % 1-2 oranında görülmektedir. Ancak üst üriner sistem infeksiyonu olan çocukların %25-40'ında saptanmaktadır (59).

## Mukozal Antimikrobiyal Mekanizmalar

Düzenli idrar akımı üriner sistemi infeksiyonlara karşı korumada önemli bir yer tutmasına rağmen yeterli olmamaktadır (60). Üriner sistemde bakteri büyümesini önleyen veya bakteriyi öldüren çok sayıda molekül tanımlanmıştır (61, 62).

Tam horsfall proteini (üromodulin): Çıkan henle kulbu tarafından sentezlenerek idrara karışmaktadır (61, 62). Üropatojenik E.colinin tip 1 fimbriaları ile etkileşerek üroepitelyuma adezyonu önlemektedir (63, 64). Ayrıca epitele bağlanarak onu idrardaki sitotoksik maddeler ile temastan korumaktadır (65), (Şekil 2.2).

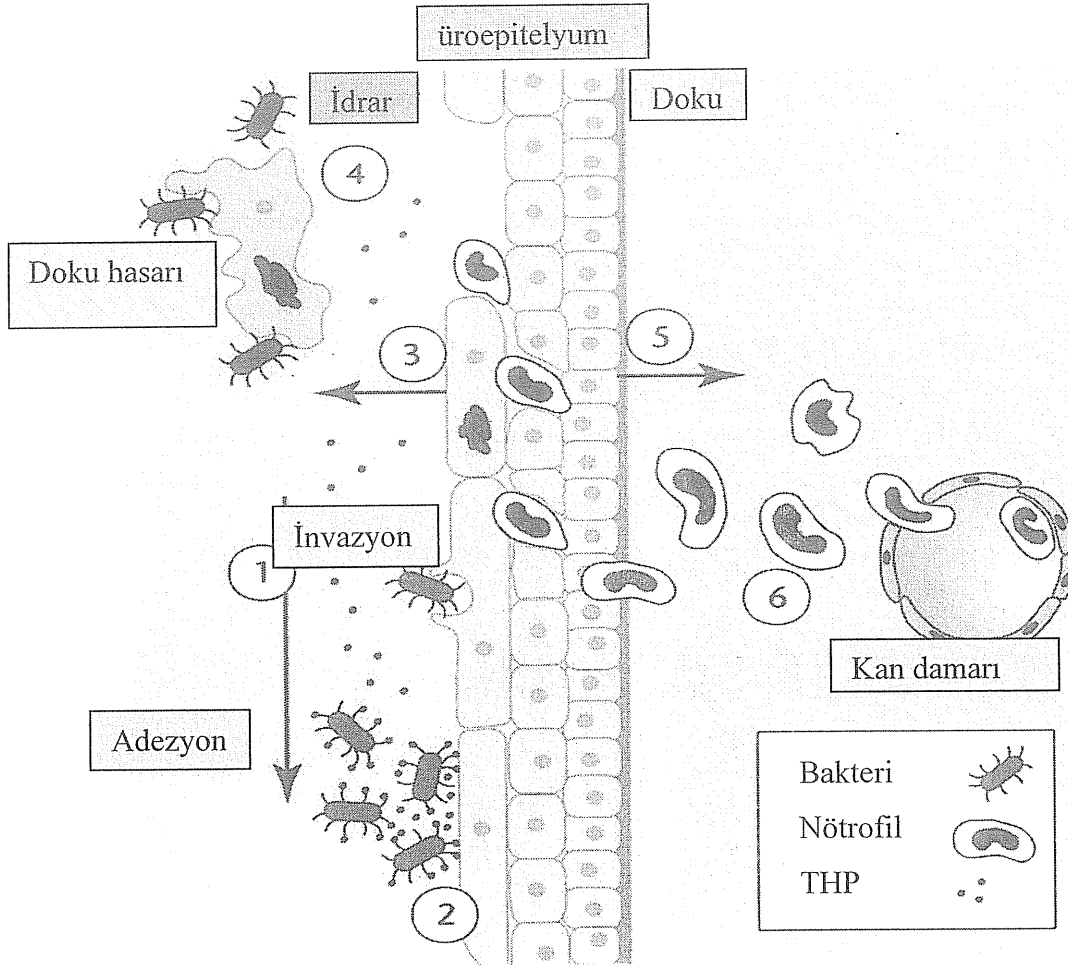
Sekretuar IgA: Üriner sistem mukozasını İYE'na karşı koruduğu belirtilmektedir (66). Bazı çalışmalarda İYE sırasında idrar IgA düzeylerinin arttığı saptanmıştır (67). Anne sütü ile beslenmenin İYE'na karşı koruyuculuğu sekretuar IgA'nın geçişi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (67, 68).

Laktoferrin: Lokal olarak böbrekte üretilen ve demir bağlayan bir proteindir (69). Aynı zamanda dokuyu oksidan hasardan korur (70). Yapılan çalışmalarda laktoferrinin bakterinin biyofilm tabakası oluşturmasını önlediği gösterilmiştir (71).

Antimikrobiyal peptidler: İmmün sistem hücreleri ve epitel yüzeyleri tarafından üretilirler. Örneğin beta defensin 1 ve 2, tubul epitel hücreleri tarafından üretilmektedir. Beta defensin 2'nin İYE boyunca ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (72).

Spesifik bakteriler mesaneye ulaştığında değişik düzeylerde IL-6 gibi sitokinlerin üretimine neden olmaktadır. Sitokin düzeyleri yüksek olduğunda mesanede belirgin inflamasyon meydana gelir. Böylece mesane içinde bakteri sekestrasyonu sağlanarak böbreğe ulaşması engellenir. Mesaneye giren bakteri düşük düzeyde sitokin üretimine neden olduğunda inflamasyon şiddeti de hafif olmakta ve bakterinin büyümesi engellenememektedir. Bu durumda bakterinin böbreğe ulaşma olasılığı daha yüksek olmaktadır (73), (Şekil 2.2) .





Şekil 2.2. Üriner sistemi koruyan konak faktörleri- Chromek ve ark (45)'ndan alınmıştır (1: İdrar akımı, 2: Antiadezyon faktörleri [Tamm–Horsfall protein(THP)], 3: Antimikrobiyalfaktörler (nitrik oksid, katelisin, defensin), 4: Hücre exfolyasyonu, 5:Kemokin ve sitokin üretimi, 6: Nötrofiller).

İndüklenebilir antimikrobiyal mekanizmalar: Üropatojenik bakteri varlığında epitelyal hücreler nitrik oksit, beta defensin 2, cathelicidin gibi bakterilere toksik etkili substanlar üretmektedir (74, 75). Bazen bakteriler bu maddelere rağmen invazyona devam eder. Bu durumda üriner sistem epitel hücreleri patojenlere karşı kemokinler ve proinflamatuvar sitokinler üretmektedir (76). Sitokinlerin salınımına bağlı olarak artan adezyon molekülleri aracılığı ile immün hücrelerin migrasyonu

kolaylaşmaktadır (77). Nötrofiller hem granüllerinden salgıladıkları toksik maddeler hem de fagositoz ile bakterileri öldürürler. Nötrofillerin gelişini enfeksiyonun geç dönemlerinde monosit/makrofaj, lenfosit geliş izler (78).

Bakteri varlığı ile temas eden ilk hücre tabakası üriner sistem epitelidir. Yüzeysel epitel hücreleri tarafından eksprese edilen toll like reseptör 4 (TLR-4), gram (-) bakterinin temel yapısı olan lipopolisakkaridi (LPS) tanımaktadır (79, 80). Lipopolisakkaride karşı oluşacak inflamatuvar yanıt spesifik LPS bağlanma proteini, CD14 reseptör ve TLR-4 ile etkileşimine bağlıdır. TLR'indeki polimorfizmin İYE'na yatkınlığı arttırdığı saptanmıştır. Epitel hücrelerinde TLR-4/CD14 etkileşiminin olmaması LPS'e olan duyarlılığı etkileyerek kortikal bakteri kolonizasyonunu arttırmaktadır (81).

### Renal Skar

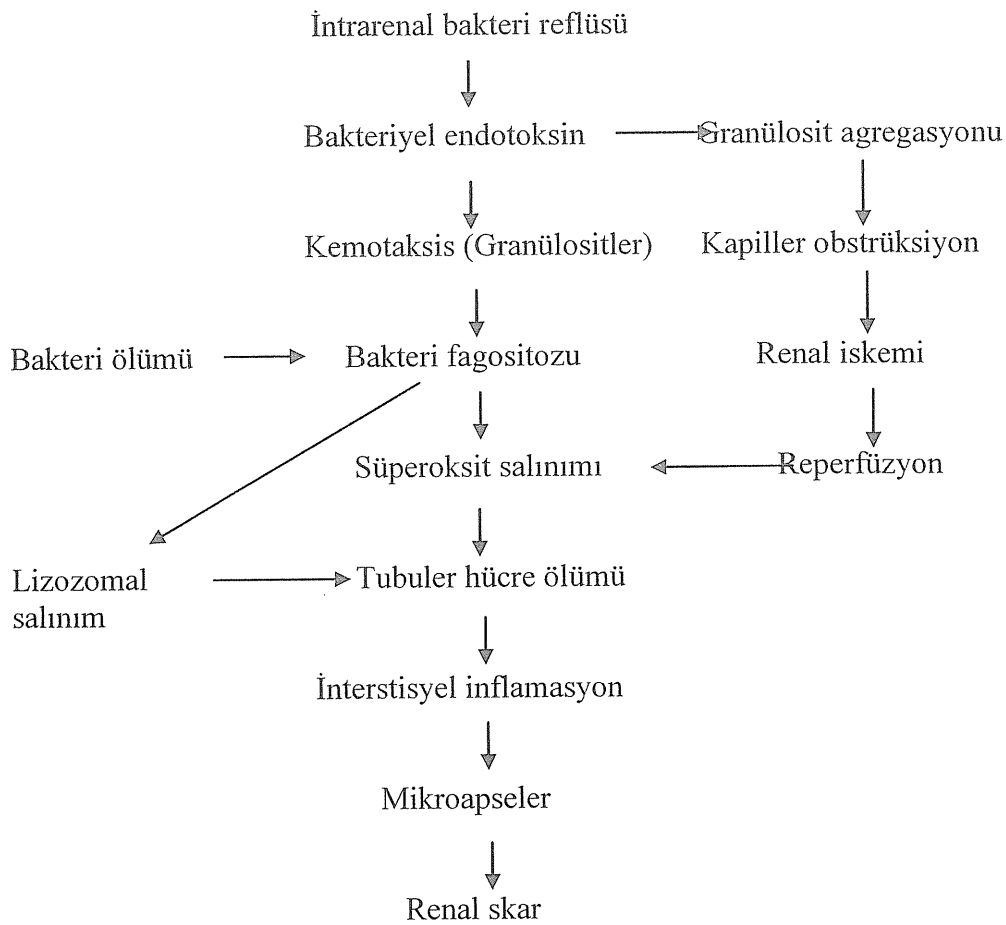
Renal skar böbrek parankiminde geri dönüşümsüz hasarın meydana gelmesidir (Şekil 2.3), (82). İYE renal skarın gelişiminde en önemli nedendir. Renal skarın ileri yaşlarda görülen hipertansiyon, preeklampsi, son dönem böbrek yetersizliği ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (83, 84).

Renal skarın mekanizması tam olarak açık olmamakla birlikte genetik yatkınlık üzerinde durulmaktadır. Angiotensin I dönüştürücü enzim, renin anjiotensin sisteminde rol oynayan klor bağımlı bir metallopeptidazdır (85). Bu enzimden sorumlu olan gen 17. kromozomun uzun kolunda lokalizedir (86). Bu gende oluşan insersiyon ve delesyon ile ilişkili polimorfizmler II, ID, and DD alleli olmak üzere üç farklı genotiple sonuçlanmaktadır. D allelinin doku ve plazmada yüksek enzim düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (87, 88). DD genotipinin VUR olan çocuklarda renal skar oluşumu için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmektedir (89, 90). Yüksek enzim düzeyleri renal skarın temel özellikleri olan proliferasyon, inflamasyon ve fibrozisten sorumlu angiotensin II düzeyinin artmasına neden olmaktadır (91). Angiotensin II, angiotensin 1 ve 2 reseptörlerine bağlanarak transforming growth faktör (TGF), sitokin, kemokin ve adezyon molekülleri gibi çeşitli profibrotik ve proinflamatuvar faktörlerin üretimine yol açan farklı hücre içi

sinyal yollarının aktivasyonuna yol açmaktadır. Böylece yüksek angiotensin II düzeyleri inflamasyon ve renal skar oluşumunu arttırmaktadır (92).

Pyelonefritten sonra tam iyileşme veya skar gelişimini belirlemede konağın immün yanıtı belirleyici olmaktadır. Profibrotik immün reaksiyon TGF- $\beta$  ve dokuda kollagen birikimine neden olan plasminojen aktivatör inhibitör-1 ile doku metalloproteinaz inhibitör-1' in artışı ile gerçekleşmektedir (93, 94).

Akut pyelonefrit atağından sonra hastaların %8–40'ında renal skar gelişmektedir (95, 96). Skar gelişimindeki risk faktörleri genç yaş, ürolojik anomali varlığı, tekrarlayan İYE, uygun antibiyotik tedavisinde gecikme, bakteriyel virulans, konağın savunma sistemi, konakta oluşan immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonlar ve genetik yatkınlık olarak sayılabilir (97, 98, 99, 100, 101, 102, 81).



Şekil 2.3. Pyelonefritik skar patogenezi- Cendron M ve ark (82)'dan alınmıştır.

VUR skar gelişiminde en önemli risk faktörüdür. VUR'nün skara neden olduğu 1960 yılında Hudson tarafından belirtilmiş, Ransley ve Risdon ise skarın İYE, VUR ve intrarenal reflü ile birlikte ise oluştuğunu göstermiştir (103, 104). Roberts ve arkadaşları da bakteri eradikasyonundan sorumlu akut inflamatuvar yanıtın skara neden olduğunu belirtmiştir (105). Ancak skarın VUR olmayan hastalarda da geliştiği saptanmıştır (106).

Böbrek skarı nedeni ile izlenen çocuklar hipertansiyon, proteinüri, ilerleyici böbrek hastalığı riski ile karşı karşıyadır (107, 108, 109). Bu komplikasyonlar böbrek fonksiyonlarında bozulmaya, renin-angiotensin sisteminde aktivasyona, renal parankim kaybına, geride kalan glomerulların hiperfiltrasyonuna ve glomeruloskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (110, 111).

#### 2.1.6 Klinik Bulgular ve Sınıflandırma

İYE'nun klinik bulguları çocuğun yaşına ve enfeksiyonun düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sütçocuklarında klinik bulgular nonspesifik olup kolaylıkla karışabilmektedir (112), (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. İYE olan çocuklarda klinik bulgular (112).

<u>Yenidoğan dönemi:</u>	Septisemi bulguları (Ateş, hipotermi, apne, letarji vb)
	Kilo almada yavaşlama
	Sarılık
	Elektrolit bozuklukları, asidemi
<u>Süt çocukluğu</u>	: Beslenme problemleri
	Büyüme geriliği
	Kusma, ishal
	Ateş
	İdrar renginde değişiklik
	İdrar akımında yavaşlama
	İrritabilite, letarji
<u>Büyük çocuk</u>	: İdrar kaçırma,
	Dizüri, sık idrar
	Suprapubik hassasiyet
	Ateş, titreme
	Bulantı, kusma, yanağrısı

İYE pyelonefrit, sistit ve asemptomatik bakteriüri olmak üzere 3 formda görülebilir.

**Pyelonefrit:** Sütçocukluğu ve çocukluk döneminde görülen önemli bir klinik problemdir. Etkilenen çocukların %65'inde geri dönüşümsüz parankim hasarına neden olmaktadır (113, 114). Sütçocukluğu döneminde bu yaş grubundaki papillaların morfolojisi nedeni ile böbrek hasarı daha sık görülmektedir (115, 116). Ayrıca antibiyotik başlanmasında gecikme olması kalıcı böbrek hasarı riskini

arttırabilmektedir. Ancak uygun tedavi ile skar oluşumu önlenebilmektedir (117, 118, 119).

Pyelonefrit tanısı ile izlenen hastalarda ateş, yan ağrısı, halsizlik, bulantı-kusma görülebilmektedir. Yenidoğanlarda beslenme güçlüğü, irritabilite, kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar bulunabilmektedir. Pyelonefrit sebebi bilinmeyen ateşi olan 24 ayın altındaki çocuklarda görülen ciddi bakteriyel enfeksiyonların en sık olanıdır. Bu bulgular üst üriner sistemin bakteriyel enfeksiyonunu işaret eder. Böbrek parankiminin etkilenmesi akut pyelonefrit olarak adlandırılmaktadır. Akut pyelonefrit genellikle skarla sonuçlanmaktadır (120, 121).

İYE'nu olan bir hastada yüksek ateşin bulunması ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) pyelonefrit için en belirleyici klinik bulgudur. Lökositoz, artmış C-reactive protein değeri, DMSA sintigrafide radyofarmasotik madde tutulumunun azalması pyelonefriti belirlemede yol gösterici olmaktadır (122, 123).

**Sistit:** Mesanenin enfeksiyonudur. Hastalarda sık ve ağrılı idrar, idrar kaçırma, suprapubik bölgede ağrı, idrar renginde bulanıklaşma görülebilmektedir. (120, 121).

**Asemptomatik Bakteriüri (ABÜ):** Piyürisi olmayan ve semptomu bulunmayan hastadan alınan idrar örneğinde  $>100,000$  koloni forming units (CFU)/ml sayıda mikroorganizma bulunmasıdır. Etken olarak sıklıkla E. coli saptanır (122). İnsidansı kız çocuklarında %1-2, erkek çocuklarında %0.03'tür. ABÜ saptanan çocuklarda antibiyotik tedavisi önerilmemektedir (123, 124). ABÜ genellikle aralıklı kateterizasyon yapan nörojenik mesaneli çocuklarda görülmektedir. Bu hastalarda renal skar riskinde artış olmadığı ve profilaktik antibiyotik kullanımının gerekmediği saptanmıştır (125).

**Tekrarlayan İYE:** İYE çocukların %10'unu etkilemekte ve %30-40 oranında tekrarlamaktadır (126, 127, 128). Tekrarların büyük bir kısmı ilk İYE'nunu izleyen ilk 12 ay içinde ve 6 ayın altındaki kız çocuklarında görülmektedir (127, 128, 129). İYE'nun tekrarlamasında konak, patojen ve çevre önemli bir yer tutmaktadır (130).

İYE'nunun şiddeti konağın immün yanıtı ve bakterinin virülans faktörlerine bağlıdır (130). Bireyler arasında hücrel immün yanıtındaki farklılıklar tekrarlayan enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (131). Tekrarlayan enfeksiyonlar etiyojilerine göre persistan bakteriüri, relaps ve reenfeksiyon şeklinde sınıflandırılmaktadır.

**Persistan Bakteriüri:** Tedavi verilmesine rağmen idrar kültüründe üremenin devam etmesidir. Yetersiz antibiyotik tedavisi, uyum bozukluğu, dirençli mikroorganizmanın etken olması en sık nedenleri arasındadır.

**Relaps:** Etken olan mikroorganizmanın benzeri olan bakteri ile enfeksiyonun tekrarlamasıdır. Sıklıkla anatomik malformasyon, üriner sistem taşı, üretral kateter gibi enfeksiyona zemin hazırlayıcı nedenler eşlik etmektedir.

**Reenfeksiyon:** Etken olan mikroorganizmadan farklı bir bakteri ile enfeksiyonun tekrarlamasıdır. Düşük kemokin reseptör ekspresyonu nedeni ile yetersiz bakteriyel klirensin İYE'nunun tekrarlamasına neden olduğu saptanmıştır (132). Nötrofil fonksiyonları üriner sistemdeki kemokin reseptör ekspresyonundan etkilenmektedir (133). HSPA1B, CXCR1/2, TLR2, TLR-4 ve TGF- $\beta$ 1 genlerindeki değişiklikler İYE'na konağın yanıtında değişikliğe neden olmaktadır. HSPA1B geni HSP (*heat shock protein*) 70 ailesinin üyesi olan ısı şok proteinidir (134). Tekrarlayan İYE olan hastalarda HSPA1B 1267G allelinde değişiklikler saptanmıştır (135). CXCR1 geni ise IL8 için gerekli olan reseptörü kodlamaktadır (134). Tekrarlayan İYE olan çocuklarda nötrofillerdeki CXCR1 ekspresyonunun ve CXCR1 spesifik mRNA düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (135). Düşük CXCR1 ekspresyonunu olan çocukların pyelonefrite yatkın olduğu gözlenmiştir (127).

TLRs patojen ile ilişkili molekülleri tanımlayan reseptör ailesidir. TLRs aktivasyonu lökositlerin hareketine ve konaktaki defans mekanizmalarının transkripsiyonuna yol açmaktadır (135). LPS'e verilen inflamatuvar yanıt LPS bağlanma proteini ve TLR etkileşimine bağlıdır. TLR gen poliformizmi İYE'nuna karşı yatkınlığı arttırmaktadır (135).

**Komplike İYE:** VUR, obstrüktif üropati, nörojenik mesane, işeme disfonksiyonu gibi yapısal veya fonksiyonel bozukluklar, diabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar, kateter veya nefrostomi tüpü bulunması gibi enfeksiyona zemin hazırlayan nedenlerin varlığında gelişen enfeksiyonlar komplike İYE olarak tanımlanmaktadır (135, 136).

### 2.1.7 Tanı

İYE tanısında ilk adım hastanın klinik bulgularıdır. Özellikle süt çocuklarında yakınmalar genellikle nonspesifik olduğundan İYE kolayca gözden kaçabilmektedir (137). Bu nedenle iki ay ile iki yaş arasındaki çocuklarda ateş görüldüğünde İYE'nun mutlaka akla getirilmesi gerekmektedir (138, 121). Yapılan bir çalışmada hastalarda piyürinin, CRP'in, eritrosit sedimentasyon hızının ve lökositozun duyarlılıklarının %80'in üzerinde olduğu ancak özgüllüklerinin düşük olduğu saptamıştır (Tablo 2.4), (139). İki yaşın altında İYE saptanan çocuklarda beslenme bozukluğu, kilo almada yavaşlama, kusma, ishal, büyüme geriliği en sık görülen semptomlar arasındadır (138). Bir-beş yaş arasındaki çocuklarda ise ateş, halsizlik, karın ağrısı, ağrılı ve zor idrar görülebilmektedir (137).

Tablo 2.4. İYE'nun lokalizasyonunu belirlemede klinik ve laboratuvar bulgularının değeri (139).

<u>Test</u>	<u>Duyarlılık (%)</u>	<u>Özgüllük (%)</u>
Piyuri (>10 lökosit/HPF)	82	28
CRP (>0.5 µg/ml)	100	8
Sedimentasyon (>10 mm/h)	100	8
Lökosit (>10,000/mm <sup>3</sup> )	89	27

İYE tanısında idrar kültüründe üreme olması esastır. Orta akım idrarında üreme olması kız çocuklarında %80, erkek çocuklarında %95 oranında tanısal değere



sahiptir (140, 136), (Tablo 2.5). Ancak sütçocuklarında idrar torbası ile alınan idrar örneğinin kültüründe olan üremenin tanısai değeri düşüktür. Bununla birlikte kültürde üreme olmaması yol göstericidir (141, 138). Bazı olgularda tanı koymak için suprapubik aspirasyon veya mesane kateterizasyonu gerekebilir.

Büyük çocuklarda uygun koşullarda alınan orta akım idrarı tanı için yeterlidir. Alınan idrarın 15 dakika içinde kültüre ekilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde ekim için alınan idrarın 4°C'de saklanması önemlidir (142).

Tablo 2.5. İdrar alınma yöntemine göre İYE tanısı (143).

<u>İdrar alma yöntemi</u>	<u>Koloni sayısı (CFU/ml)</u>	<u>Enfeksiyon olasılığı (%)</u>
Suprapubik aspirasyon	Her koloni sayısı	> %99
Kateterizasyon	>10 <sup>5</sup>	% 95
	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	olası enfeksiyon
Orta akım idrarı (torba ile)	>10 <sup>4</sup> (erkek)	olası enfeksiyon
	≥10 <sup>5</sup> (kız) (3 örnek)	%95
	≥10 <sup>5</sup> (kız) (2 örnek)	%90
	≥10 <sup>5</sup> (kız) (1 örnek)	%80

**İdrarın Dipstick Analizi:** Birkaç basit ve ekonomik test İYE tarama ve belirlenmesinde yardımcı olabilir (144). Lökosit esteraz testi lökositlerden salınan esterazı belirlemektedir. Nitrit testi üropatojenler tarafından diyetdeki nitrattan üretilen nitriti belirler. Ancak bu testler İYE tanısı için yeterli değildir. Vakaların %15-30'unda yanlış negatif ve yanlış pozitif değerler görülebilmektedir (145, 146) (Tablo 2.6).

**İdrarın Mikroskopik Analizi:** Tedavi edilmeyen ya da tedaviye geç başlanılan İYE böbrek hasarı riski taşımaktadır. Bu nedenle kültür sonuçları gelene kadar ampirik tedavi başlanması gerekebilir. Mikroskopik idrar incelemesi İYE

varlığı hakkında hızlı bilgi vermesi nedeni ile yol gösterici olabilmektedir. Mikroskopik incelemede bakteri varlığı ile birlikte  $\text{mm}^3$ 'te 10' dan fazla lökosit görülmesi İYE için belirleyici olabilmektedir (147).

**Görüntüleme Yöntemleri:** Çocukluk çağında görülen kronik böbrek hastalığının en sık nedeninin konjenital böbrek anomalileri [obstruktif üropati (%22), aplastik, hipoplastik veya displastik böbrekler (%18)] olduğu belirtilmektedir (148). Son 50 yıldır kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı olan çocukların sayısını azaltabilmek amacı ile farklı görüntüleme kılavuzları geliştirilmiştir (149, 150).

**Renal ultrasonografi:** Renal apse, hidronefroz, konjenital anomali ve taşların belirlenmesinde yardımcıdır. Ancak pyelonefrit tanısında DMSA sintigrafiye kıyasla daha düşük sensitiviteye sahiptir. Pyelonefritle uyumlu bulgular DMSA sintigrafide %40-92 oranında saptanırken, USG'de %20-69 oranında görülmektedir (151). Ultrasonografik incelemenin renal skarı belirlemede yararının sınırlı olduğu saptanmıştır (152).

**Voiding sistoürografi:** VUR'u belirlemede en önemli görüntüleme yöntemidir. Ancak kateterizasyon gerektirmektedir (152).

**DMSA sintigrafisi:** DMSA sintigrafisi akut pyelonefrit ve renal skar tanısında altın standarttır (153, 154). DMSA sintigrafisinin akut pyelonefrit tanısındaki sensitivitesinin >%90, spesifitesinin ise %100 olduğu saptanmıştır (155, 156). DMSA sintigrafide defekt, DMSA'nın proksimal tubul hücreleri tarafından alımının azalması ve infekte alanlarda perfüzyonun etkilenmesi nedeni ile oluşmaktadır. İYE'nin çoğunun asendan kaynaklı olması nedeni ile medulla, korteksten daha önce tutulmaktadır. Bu nedenle bazı hastalarda akut pyelonefritin erken döneminde lezyonun yalnızca renal medullada olması nedeni ile DMSA da herhangi bir defekt görülmeyebilir (157, 158).

DMSA sintigrafisi akut hastalık sırasında kullanıldığında akut pyelonefrit tanısında faydalıdır. Bununla birlikte renal skara neden olan lezyon ile spontan gerileyecek olan lezyonu ayırt edemez. Akut pyelonefrite bağlı olan değişiklikler ile

skara bağlı olan değişiklikleri ayırtetmek zor olabilir. Bu nedenle akut pyelonefrite bağlı lezyonları skardan ayırmak için 4-6 ay geğmesi gerekmektedir (159).

İYE olan çocuklarda yapılacak araştırmalar hakkında kesin bir görüş birliği yoktur. Çocukların büyük bir kısmında yapılan görüntüleme yöntemleri genellikle tedaviyi etkilememektedir. İYE olan çocuklarda görüntüleme yöntemi tercihinde hastanın bireysel özellikleri dikkate alınmalıdır (160).

Ulusal Sağlık ve Klinik Denemeler Enstitüsü (NICE) Ağustos 2007'de İYE olan çocuklara yapılacak görüntüleme yöntemleri hakkında bir kılavuz yayınlamıştır (Tablo 2.6), (160). Marks SD ve arkadaşları yüksek risk taşıyan çocuklarda ileri görüntülemelerin yapılmasının uygun olabileceğini belirtmiştir (Tablo 2.7), (161).

Tablo 2.6. Ulusal Sağlık ve Klinik Denemeler Enstitüsü (NICE) görüntüleme önerileri (161).

Yaş	48 saat içinde yanıtı olan hastalar	Atipik İYE (a)	Tekrarlayan İYE (b)
<6 ay	USG	USG-DMSA-VCUG	USG-DMSA-VCUG
6 ay-3 yaş	-	USG-DMSA (c)	USG-DMSA (c)
>3 yaş	-	USG	USG-DMSA

a: E. coli olmayan etken, ciddi seyirli hastalık, idrar akımında bozulma, karın veya mesanede kitle, kreatinin değerinde yükselme, septisemi, uygun antibiyotik tedavisine 48 saat içinde yanıt alınamaması

b: İki veya daha fazla sayıda akut pyelonefrit ya da bir akut pyelonefrit atağı ile birlikte bir veya daha fazla sayıda sistit ya da üç veya daha fazla sayıda sistit

c: USG'de dilatasyon, bozuk idrar akımı, E. coli dışında infeksiyon etkeni, ailede VUR öyküsü

Tablo 2.7. Yüksek risk taşıyan hastaların özellikleri (161).

<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Tekrarlayan İYE olması</li> <li>◦ Zayıf idrar akımı veya böbreklerin palpe edilir olması gibi klinik bulguların bulunması</li> <li>◦ Alışılmadık mikroorganizmanın saptanması ( E.coli olmayan)</li> <li>◦ Bakteremi veya septiseminin eşlik etmesi</li> <li>◦ Antibiyotik tedavisine 48-72 saat içinde klinik yanıt alınamaması</li> <li>◦ Alışılmadık klinik bulgu</li> <li>◦ Üriner sistemde bilinen bir anomalinin eşlik etmesi</li> </ul>
---

### 2.1.8 Tedavi

Skar gelişimini azaltmak, progresif böbrek hasarını önlemek amacı ile erken dönemde uygun antibiyotik tedavisi oldukça önemlidir (36). Semptomlar görüldükten sonraki ilk 24 saat içinde tedavi başlandığında enfeksiyonun akut dönemi boyunca böbrek tutulumunun sınırlanabildiği gösterilmiştir (162).

İYE tedavisi enfeksiyonun yerine, hastanın yaşına, bulguların şiddetine ve o toplumun antimikrobiyal direncine bağlıdır. Ampirik tedavinin kültür için uygun idrar örneği alındıktan sonra başlanmalıdır. İki yaşın altındaki çocuklarda İYE'ndan şüphelenildiğinde pyelonefrit olarak tedavi edilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte daha büyük çocuklarda semptoma uygun tedavi başlanmalıdır (Tablo 2.8), (163). Tedavi başladıktan sonra klinik iyileşme varsa antibiyotik değişimi gerekli olmayabilir. Eğer iki gün içinde klinik iyileşme olmazsa hastaya tekrar kültür yapılmalı ve USG ile değerlendirilmelidir (164).

### Antibiyotik Seçimi

Ampirik antibiyotik seçiminde yerel direnç paterni göz önünde bulundurulmalıdır. Tedaviye başlarken en sık etkenin E. coli olduğu akılda tutulmalıdır. Yapılan bir çalışmada E.coli'nin  $\beta$ -laktam antibiyotiklere (%37.7) ve

trimetoprim–sulfametoksazole (%21.3) direnç kazandığı saptanmıştır (165). Bununla birlikte E. coli'nin 3. kuşak sefalosporinlere (seftriakson, sefiksim), aminoglikozid ve nitrofurantoin'e büyük oranda duyarlı olduğu belirtilmektedir (166, 167). Bir ayın altındaki hastalarda en olası patojenler  $\beta$ -laktam antibiyotik ve aminoglikozid tedavisi gerektiren E. coli and E. faecalis'dir (168).

Tablo 2.8. Sistitli hastalarda antibiyotik tedavisi (163).

<u>Antibiyotik</u>	<u>Doz</u>
Trimetoprim(TMP)-sulfametoksazol	8 mg (TMP)/kg/gün
Nitrofurantoin	5-7mg/kg/gün
Amoksisilin	25-45 mg/kg/ gün
Amoksisilin-klavulanat	25-45 mg (amoksisilin)/kg/ gün
Cefaleksim	25-50 mg/kg/ gün
Cefiksim	8 mg/kg/ gün

Tablo 2.9. Pyelonefritli olgularda oral tedavi (163).

<u>Antibiyotik</u>	<u>Doz</u>
Sefiksim	8 mg/kg/gün
Sefdinir	14 mg/kg/gün
Amoksisilin-klavulanat	25-45 mg (amoksisilin)/kg/gün
Siprofloksasin	20-30 mg/kg/gün

Tablo 2.10. Pyelonefritli olgularda parenteral tedavi (163).

<u>Antibiyotik</u>	<u>Doz</u>
Ampisilin	100 mg/kg/gün
Sefotaksim	100-200 mg/kg/gün
Seftriakson	50-100 mg/kg/gün
Sefepim	100 mg/kg/gün
Gentamisin	7.5 mg/kg/gün

### Akut Tedavi

**0-3 Ay Arasındaki Çocuklar:** Üç ay ve altındaki çocuklarda %10 oranında bakteriyeminin bulunması ve konjenital üriner sistem anomalilerinin eşlik etme oranının yüksek olması nedeni ile intravenöz antibiyotik ile tedavi önerilmektedir (168, 169, 170). Bu yaş grubunda en olası patojenler *Eschericia coli* ve *Enterococcus faecalis* olduğundan ampirik tedaviye beta-laktam antibiyotik ve aminoglikozitlerle başlanmalıdır. İntravenöz tedavi sistemik bulgular gerileyene kadar devam edilmeli ve oral antibiyotik ile tedavi 7-14 güne tamamlanmalıdır (171).

**Üç Aydan Büyük Pyelonefritli Çocuklar:** Pyelonefritli hastalarda tedavi geciktiği takdirde renal skar, sepsis, apse formasyonu gelişme riski oldukça yüksektir (163). Hastalarda kusma, septik tablo olmadığı takdirde oral tedavi önerilmektedir (172). Oral antibiyotik süresi 7-10 arasında önerilmektedir (172). İntravenöz tedavi inatçı kusması olan, hasta görünümlü çocuklara önerilmektedir. İntravenöz tedavi süresi 7-14 gündür (121).

İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler pyelonefritte ilk seçilecek oral antibiyotiklerdir. Alternatif olarak amoksisilin–klavulanat, trimetoprim–sulfametoksazol (TMP-SMX) ve 1. kuşak sefalosporinler kullanılabilir. Ancak *E. coli*'nin artan direnci olduğu unutulmamalıdır. Florokinolonlar *E. coli* için etkilidir fakat çocuklarda güvenlik nedeni ile ilk kullanılacak ajanlardan değildir.

Siprofloksasin özellikle çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar etken olduğunda veya *Pseudomonas aeruginosa* saptandığında kullanılabilir (163).

Parenteral tedavi başlanacak olgularda 3. ve 4. kuşak sefalosporinler ile aminoglikozidler ampirik tedavi için uygundur. Enterokok kaynaklı İYE'ndan şüpheleniliyorsa (üriner kateter veya mesane girişimi olan, genitoüriner anomalisi olan) ampisilin kullanılabilir (164).

İYE olan bir hastanın ürosepsis kliniği varsa, bakteremi kanıtı mevcut ise, immün yetmezlik eşlik ediyorsa, oral alımı kötü ise veya tedaviye yanıtı gözlenmiyorsa hastaneye yatış açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (173, 168).

**Üç Aydan Büyük Sistitli Çocuklar:** Sistit tanısı alan çocuklarda kısa tedavi süresinin (3-4 gün) standart tedavi (7-10 gün) kadar etkili olduğu gösterilmiştir (174).

### 2.1. 9. İYE Tekrarının Önlenmesi

İYE geçiren çocukların %20'sinde İYE'nun tekrarladığı saptanmıştır (175, 176). İYE tekrarlayan, üriner sistem malformasyonu olan çocuklara İYE tekrarının önlemek amacı ile düşük doz antibiyotik kullanılması önerilmektedir (171).

#### Antimikrobial Profilaksi

Tekrarlayan İYE ilk İYE'ndan sonra çocukların %30-50'sinde görülmektedir (177). İYE olan bir çocukta amaç böbrek hasarını önlemek ve enfeksiyon sıklığını azaltmaktır (178). Bu nedenle tekrar riski olan çocuklarda antibiyotik profilaksisi önerilmektedir.

İYE'nu önlemek amacı ile profilaksi kullanılmasının plaseboya göre idrar kültüründe üreme riskini azalttığı saptanmıştır (179). VUR bulunan 1 yaş üstü kızlarda antibiyotik profilaksisi ile İYE tekrarlama oranının azaldığı belirtilmektedir (180).

Amerikan Pediatri Akademisi, İsveç Araştırma Konseyi, Amerikan Üroloji Derneği VUR'un tıbbi tedavisinde uzun süreli antimikrobiyal profilaksi kullanılmasını önermektedir (31, 181, 182). Profilaksi için en uygun ajanların

trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ), nitrofurantoin veya sefalekssin olduğu belirtilmektedir (31, 183). Profilaksizde kullanılan antibiyotik dozu akut enfeksiyon sırasında kullanılan dozun  $\frac{1}{2}$ 'si ile  $\frac{1}{4}$ 'ü olarak ayarlanmaktadır (Tablo 2.11).

Antimikrobiyal tedavinin süresi hastanın yaşına, VUR'nün şiddetine, İYE'nun sıklığına ve skar olup olmamasına göre değişebilmektedir. Eğer VUR'nün derecesi düşükse 5-7 yaştan sonra antimikrobiyal profilaksinin kesilmesi önerilmektedir (184).

Tablo 2.11. İYE profilaksisinde kullanılan ajanlar (31, 183).

<u>Etken madde</u>	<u>Doz</u>
TMP-SMZ	2 mg/kg/gün (TMP)
Nitrofurantoin	1-2 mg/kg/gün
Cefaleksin	10 mg/kg/gün
Ampisilin	20 mg/kg/gün
Amoksisilin	10 mg/kg/gün

İsveç Medikal Araştırma Konseyi evre 3 ve 4 VUR için ilk muayenede 1 yıl süre ile antimikrobiyal profilaksi önermektedir. İzlemede VUR derecesi 0-2 arasına gerilediği takdirde profilaksinin kesilmesinin uygun olduğu belirtilmektedir. Eğer VUR evresinde değişiklik olmazsa ve hasta erkekse profilaksi kesilebilir. Ancak kız çocuklarında profilaksinin devam edilmesi veya cerrahi uygulanması önerilmektedir. İlk muayenede 1 yaşın altındaki çocuklarda, bilateral evre 4 VUR'de ve evre 5 VUR olan tüm yaş gruplarında antimikrobiyal profilaksinin başlanması gerektiği belirtilmektedir (176).

#### 2.1.10 Probiyotikler

İYE'nun prognozu konağın savunma mekanizmalarına ve etken olan mikroorganizmanın özelliklerine bağlıdır. İYE'nun oluşmasında en önemli basamaklardan biri etken mikroorganizmanın konağın savunma mekanizmalarına karşı ürogenital mikroflorayı geçerek epitel hücrelerine tutunmasıdır (185).



Barsaktaki patojenik olmayan flora İYE patogenezindeki bu ilk adımı etkilemektedir (13). Patojenik mikroorganizmaların çoğalması, patojenik olmayan örneklerin barsakta kolonizasyonu sayesinde önlenebilmekte ya da azaltılabilmektedir (15). Barsak florasının insan vücudunda bulunan canlı hücrelerin yaklaşık olarak % 95'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (186). İYE genellikle gaitada bulunan bakteriler ile asendan yol ile oluşmaktadır. İnvivo şartlarda etken bakterilere karşı kullanılan mikroorganizmaların barsak enfeksiyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğu saptanmıştır (11, 12). Kontiokari ve arkadaşları diyet faktörlerinin, antibiyotik kullanımının ve yaşın barsak florası ile oluşan İYE gelişimini etkilediğini belirtmektedir. Örneğin, postmenopozal kadınlarda laktobasillerin azalması Enterobacteriaceae sayısının artmasına yol açabilmektedir (13).

Probiyotikler intestinal florayı dengeleyerek insan sağlığını olumlu yönde etkileyen mikroorganizmalardır (14). Probiyotikler, ilk kez 1908'de Metchnikoff'un ağızdan alınan laktobasillerin patojen bakterilerin yerini alıp Bulgar köylülerin sağlık durumunu düzelttiğini ve yaşam süresini uzattığını saptaması ile gündeme gelmiştir (187). 2002'de Marteu ve arkadaşları probiyotikleri sağlığa yararlı mikrobiyal hücre olarak tanımlamıştır (188).

Probiyotikler, lamina propriadaki IgA üreten hücre yapımını artırarak sekretuar IgA'nın luminal müköz tabakaya salgılanmasını arttırmaktadır. Bu antikorlar bakteri ve onların antijenlerine bağlanarak epitelde kolonizasyonunu sınırlamaktadır. Probiyotikler ayrıca, laktik asit aracılığı ile lümenin pH'sını düşürerek, besin kaynakları için rekabet ederek, epitel hücrelerindeki  $\beta$ -defensin ekspresyonunu artırıp patojenlerin çoğalmasını engelleyerek, mikrosin, hidrojen peroksit ve serbest radikaller üreterek de mikroorganizmalar ile savaşmaktadır (189).

#### **Probiyotik Mikroorganizmalarda Aranılan Özellikler (187) :**

- Normal mikroflorayı bozmadan patojen bakterileri etkileyebilmesi,
- Uygun koşullar sağlandığında canlı kalabilmelisi,
- Konakçı için patojen olmaması, noninvaziv ve nonkarsinojenik olması,

- Asit pH ve safra tuzlarına dirençli olması (ancak bu özelliği etki mekanizması için sınırlayıcı olmamalıdır),
- Canlı olması ve mukoza yüzeylerine tutunabilmesi,
- Gastrointestinal sistemde geçici olarak kolonize olabilmesi,
- Besinlere ekleme ve klinikte kullanım için güvenilir olması,
- Klinik etkinliğinin ortaya konmuş olması,
- Doğal floraya adapte olabilmesi,
- Antimikrobiyal maddeler üretebilmesi,
- Stabil bir suş olması, fajlara dirençli olması, ürün içinde canlı kalabilmesi, damak tadına olumsuz etkisinin bulunmaması, oksijene dirençli olması, liyofilize preperat haline gelebilmesi,
- Konakçıda istemik toksisite ve immünolojik duyarlılığa neden olmaması,
- Uzun süre etki edebilmesi için konakçı dokularında yerleşebilmesidir.

İntestinal immün sistem, patojen mikroorganizmalar, toksinler, süperantijenler ve allerjenler ile etkileşerek, bunları florasında bulunan yararlı mikroorganizmalardan ayırt ederek organizmayı koruyabilmektedir (190). İntestinal sistemde bulunan bakteriyel flora, T helper-2 aktivitenin azaltılması ve oral toleransın oluşmasında rol oynamaktadır. Bakteriler, DNA'sında bulunan CpG motifleri ile T helper-1 farklılaşmasını, poliklonal B hücre aktivasyonunu, antijen spesifik IgA yapımını, IL-12 ve IFN-gamma sekresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca immünomodülatör sitokin olan IL-10 ve TGF-beta yapımını uyarmakta, monosit ve makrofajları aktive etmektedir (191). İntestinal ve sistemik toleransın oluşması ve devamı, intestinal sistemin karakteristik T helper hücrelerince ve reglatuvar T hücrelerince yapılan immünomodülatör etkili sitokinlerle (IL-10, TGF-beta) gerçekleşmektedir. İntestinal mikroflorada bulunan mikroorganizmalar bu hücrelerin etkisine olumlu yönde katkıda bulunmaktadır (192).

Probiyotikler çocuklarda immünomodülasyon ve çeşitli metabolik etkileri nedeni ile infeksiyöz ishallerde, yenidoğanda nekrotizan enterokolitte, *Helicobacter*

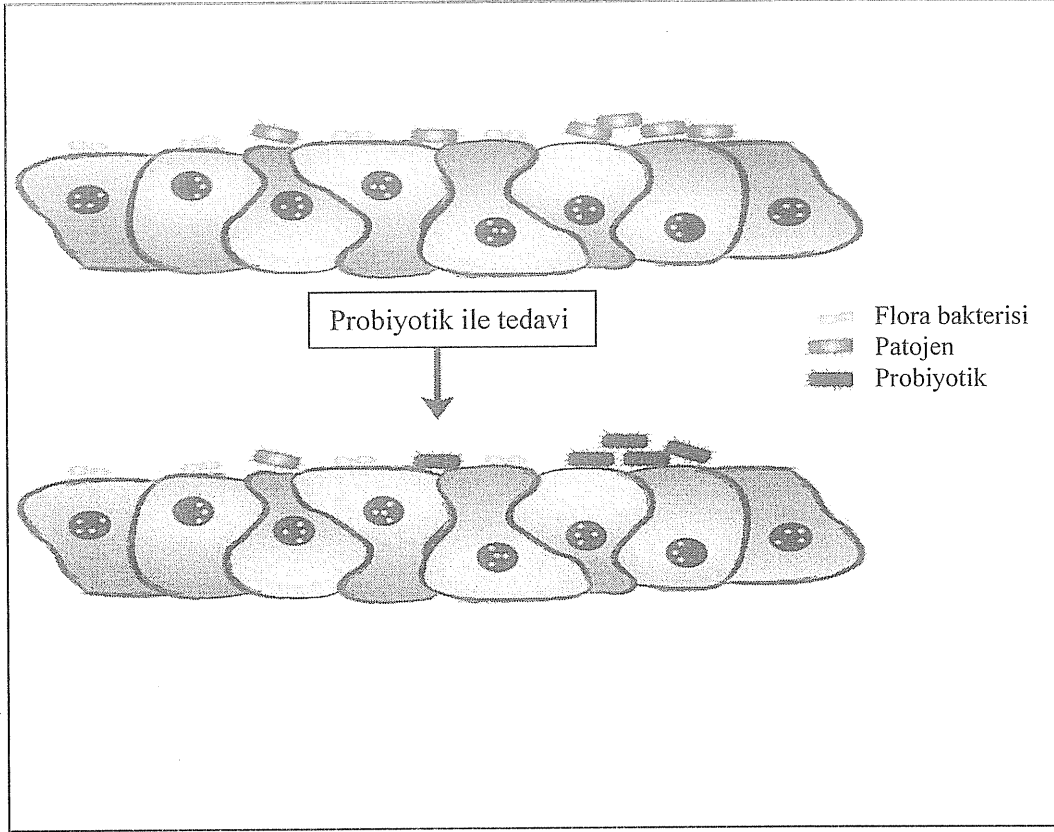
pylori infeksiyonlarında, solunum yolu ve idrar yolu infeksiyonlarında kullanılmaktadırlar (193).

*S. boulardii*, patojenik olmayan termofilik bir yeast olup barsakta hızlı bir şekilde yüksek konsantrasyona ulaşır. Barsakta kalıcı olarak kolonize olmaması nedeni ile ancak uzun süre kullanıldığında belirli bir düzeyi sağlamaktadır (194, 195). Ağızdan alındıktan sonra 2-3 gün içinde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Gastrointestinal sistemden absorbe olmadığı için sistemik yan etkisi yoktur (196, 197).

Yapılan çalışmalarda *S. boulardii*'nin immün sistemi uyararak ya da disakkaridaz aktivitesini artırarak diyareyi önlediği gösterilmiştir (11). Ayrıca IgA üretimini artırarak ve *E. coli* ile infekte T-84 hücrelerinden IL-8 salgılanmasını sağlayarak immün sistemi düzenlediği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra barsağında *S. boulardii* kolonize olan deney hayvanlarında tümör nekrozis faktör (TNF)-alpha, interferon (IFN) gamma ve IL (interlökin) 12 konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (11, 197, 198). *E. coli*'nin bazı zincirleri tip 1 fimbria aracılığı ile mesane hücrelerine invaze olmaktadır (199, 200). Yapılan çalışmalarda *S. boulardii*'nin bakterinin fimbrial tutulumunu etkileyebildiği belirtilmektedir. Ayrıca *S. boulardii*'nin İYE profilaksisinde ya da tedaviye ek olarak kullanıldığında mikroorganizma kolonizasyonunu inhibe ettiği, immün sistemi uyararak etkili olduğu belirtilmektedir (73), (Şekil 2.4).

*S. Boulardii* nin kullanımı genel olarak güvenilir kabul edilmektedir. Sistemik kullanımına bağlı olarak yalnızca birkaç hastada immün supresyon izlenmiştir (201). Son yıllarda yapılan çalışmalarda uzun dönem kullanılan düşük doz antibiyotik profilaksisinin tekrarlayan İYE insidansını anlamlı olarak azaltmadığı saptanmıştır Ayrıca uzun süre antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmaların artışına neden olmaktadır (202). Probiyotikler Dünya Sağlık Örgütü tarafından en önemli alternatif tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (203). Probiyotik kullanımı ile İYE profilaksisi sırasında kullanılan antibiyotiklere bağlı oluşabilecek yan etkilerden

korunulmaktadır. Ayrıca uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı olarak dirençli mikroorganizmaların gelişmesi engellenmektedir (201, 204).



Şekil 2.4. Gastrointestinal sistemde bulunan üropatojenlerin probiyotikler ile yer değiştirmesi- Douglas W Storm ve ark (73)'dan alınmıştır.

[Gastrointestinal sistem, üropatojenler (koyu gri renkli bakteri) ve patojenik olmayan mikroorganizmalar (beyaz renkli bakteri) tarafından kolonize edilmiştir. İdeal probiyotik (siyah bakteri) floraya zarar vermeden üropatojenleri öldürmelidir.]

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda ilk kez İYE tanısı olarak antibiyotik tedavisi planlanan 40 hasta, tekrarlayan İYE tanısı ile takip edilen ve antibiyotik profilaksisi kullanan 40 hasta dahil edildi. Akut İYE nedeni ile çalışmaya alınan 40 hastanın 20'sine antibiyotik tedavisi, 20'sine ise antibiyotik tedavisi yanı sıra günde bir adet 282.5mg liyofilize *Saccharomyces boulardii* içeren şaşe verildi. Tekrarlayan İYE nedeni ile takip edilen 40 hastadan 20 hastaya yalnızca antibiyotik profilaksisi, diğer 20 hastaya antibiyotik ile birlikte 282.5mg liyofilize *Saccharomyces boulardii* içeren şaşe günde 1 adet olmak üzere 1 yıl süre ile verildi.

Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun PR-11-04-28-07 sayılı, 28.04.2011 tarihli kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocukların aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirildi, yazılı onamları alındı.

İki ve daha fazla sayıda üst üriner sistem infeksiyonu olan, bir kez üst üriner sistem infeksiyonu ile birlikte bir veya daha fazla sayıda alt üriner sistem infeksiyonunun bulunan, üç veya daha fazla sayıda alt üriner sistem infeksiyonu geçiren hastalar tekrarlayan İYE olarak değerlendirildi (161).

VUR, obstrüktif üropati, nörojenik mesane, işeme disfonksiyonu gibi yapısal veya fonksiyonel bozukluklar, diabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar, kateter veya nefrostomi tüpü bulunması gibi enfeksiyona zemin hazırlayan nedenlerin varlığında gelişen İYE komplike İYE olarak tanımlandı (135, 136).

Hastaların orta akım idrarları alınarak kanlı agar ve eosin metylen blue besiyerine ekim yapıldı. Kültürler 37 °C'de 18-24 saat inkübasyon sonrasında değerlendirildi. Kültürde üreme tespit edilen idrar örneklerine standart metotlarla bakteri tanımlaması ve antibiyogram yapıldı. Hastalara İYE tanısı, idrar kültüründe  $10^5$  koloni/ml'den fazla sayıda aynı cins bakteri üretilmesi ile konuldu (143).

Akut İYE tanısı alan ve tekrarlayan İYE nedeni ile takip edilen tüm olgulara renal ultrasonografi incelemesi yapıldı. Tekrarlayan İYE'nu olan, atipik İYE kriterleri bulunan ve ultrasonografik bulgusu olan tüm hastalara GE starcam 4000İ ve tek dedektörlü gama kamera sistemi kullanılarak DMSA sintigrafi çekildi. DMSA sintigrafide skarlı bulunan hastalara Philips Drognost 90/s skopi cihazı kullanılarak VCUG incelemesi yapıldı.

Hastaların çalışmadan 1yıl önceki ve 1 yıllık izlemi sırasında idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların cinsi, antibiyotik dirençleri, İYE tekrarlama sıklık ve şiddeti değerlendirildi.

#### **İstatistiksel analiz**

Veriler SPSS for Windows 16.0 (Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin ortalama değerleri  $\pm$ SD olarak gösterildi. Bulguların sıklığını belirlemek için frekans analizi yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanıldı. İzlem öncesi ve sonrası hastalarda saptanan antibiyotik dirençlerini karşılaştırmak amacı ile McNemar testinden yararlanıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya İYE tanısı ile takip edilen 80 hasta alındı. Akut İYE tanısı alan 40 hastanın 20'sine yalnızca antibiyotik tedavisi verilirken, diğer 20 hastaya antibiyotik tedavisi yanı sıra *Saccharomyces boulardii* eklendi. Tekrarlayan İYE nedeni ile izlenen 40 hastanın 20'sine profilaktik dozda antibiyotik tedavisi başlandı. Tekrarlayan İYE tanısı ile takip edilen diğer 20 hastaya antibiyotik profilaksisi yanı sıra *Saccharomyces boulardii* verildi.

Akut İYE tanısı alan 40 hastanın 27'si (%67.5) kız, 13'ü (%32.5) erkek olup yaş ortalaması  $5.10 \pm 3.55$  yıl olarak bulundu. Tekrarlayan İYE nedeni ile takip edilen 40 hastanın 28'i kız (%70), 12'si (%30) erkek olup, yaş ortalaması  $5.67 \pm 3.69$  yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ), (Tablo 4.1, tablo 4.2).

Tablo 4.1. Akut İYE tanılı hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı.

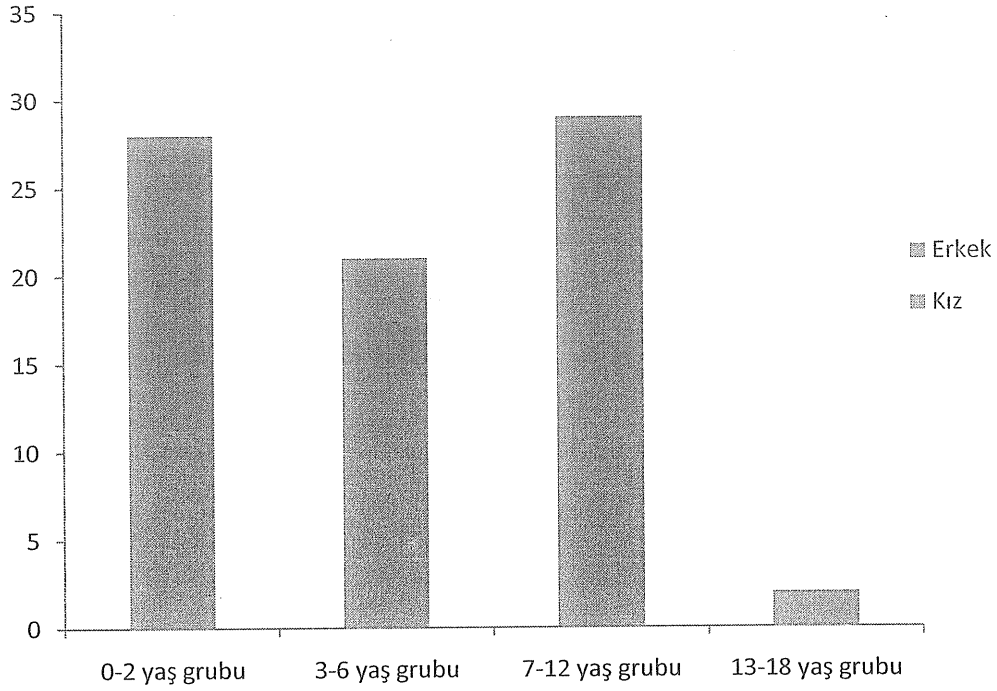
Gruplar	Yaş ortalaması±SD (yıl)	Cinsiyet		P
		Kız N (%)	Erkek N (%)	
Antibiyotik ve probiyotik başlanan hastalar	4.25±3.89	17 (85)	3 (15)	>0.05
Yalnızca antibiyotik başlanan hastalar	5.95±3.05	10 (50)	10 (50)	>0.05

Tablo 4.2. Tekrarlayan İYE tanılı hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı.

Gruplar	Yaş ortalaması±SD (yıl)	Cinsiyet		P
		Kız N (%)	Erkek N (%)	
Antibiyotik profilaksisi ve probiyotik alan hastalar	5.05± 3.47	13 (65)	7 (35)	>0.05
Antibiyotik profilaksisi kullanan hastalar	6.30±4.07	15 (75)	5 (25)	>0.05

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 0-2 yaş grubundaki 28 hastanın 15'inin kız (%53.5), 13'ünün (%46.4) erkek olduğu, 3-6 yaş grubundaki 21 hastanın 15'inin (%71.4) kız, 6'sının (%28.5) erkek olduğu, 7-12 yaş grubundaki 29 hastanın 23'ünün kız (%79.3), 6'sının (%20.6) erkek olduğu, 13-18 yaş grubundaki 2 hastanın ikisinin de kız olduğu saptandı. İki yaşın altındaki olgularda erkek hastaların oranının diğer yaş grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ( $p=0.022$ ), (şekil 4.1).





Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı.

Yaş gruplarına göre hastaların yakınmaları değerlendirildiğinde; 0-2 yaş arasındaki 28 hastada en sık görülen yakınmaların kilo almama (n=8, %28.5), huzursuzluk (n=7, %25), ateş (n=6, %21.6) olduğu, 3-6 yaş arasındaki 21 hastada sıklıkla kusma (n=4, %19) ve karın ağrısı (n=5, %23.8) yakınmalarının bulunduğu, 7-12 yaş arasındaki 29 hastada ise dizüri (n=6, %20.6) ve pollakürininin (n=5, %17.2) daha sık görüldüğü saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. İYE olan hastalarda görülen yakınmaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Şikayet	0-2 yaş (n=28)		3-6 yaş (n=21)		7-12 yaş (n=29)		13-18 yaş (n=2)		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Kusma	4	14.2	4	19	1	3.4	-	-	0.31
Karın ağrısı	-	-	5	23.8	4	13.7	1	50	0.026
Dizüri	-	-	1	4.7	6	20.6	-	-	0.041
Pollaküri	-	-	1	4.7	5	17.2	-	-	0.035
Ateş	6	21.4	2	9.5	2	6.8	-	-	0.34
Huzursuzluk	7	25	2	9.5	-	-	-	-	0.026
Bulanık idrar	-	-	1	4.7	3	10.3	-	-	0.34
Kilo almama	8	28.5	1	4.7	-	-	-	-	0.004

Çalışmada akut İYE tanılı hastalarda görülen yakınmalar değerlendirildi. En sık görülen yakınmaların karın ağrısı (%15, n=6), huzursuzluk (%15, n=6) olduğu saptandı. Diğer yakınmalar sıklık sırasına göre kusma (%12.5, n=5), ateş (%10, n=4), kilo almama (%10, n=4), pollaküri (%10, n=4), dizüri (%7.5, n=3) ve bulanık idrar (%7.5, n=3) olarak belirlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Akut İYE tanılı hastaların başvuru yakınmaları.

Yakınma	N (%)
Karın ağrısı	6 (15)
Huzursuzluk	6 (15)
Kusma	5 (12.5)
Ateş	4 (10)
Kilo almama	4 (10)
Pollaküri	4 (10)
Dizüri	3 (7.5)
Bulanık idrar	3 (7.5)

Çalışmaya alınan ve tekrarlayan İYE tanısı ile 1 yıl izlenen hastaların yakınmaları değerlendirildi. Sıklık sırasına göre yakınmaların ateş (n=6, %15), kilo almama (n=5, %12.5), kusma (%10, n=4), karın ağrısı (%10, n=4), dizüri (%10, n=4), huzursuzluk (n=3, %7.5), pollaküri (n=2, %5), idrar renginde bulanıklık (n=1, %2.5) olduğu belirlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tekrarlayan İYE tanılı hastaların başvuru yakınmaları.

Yakınma	N (%)
Karın ağrısı	4 (10)
Huzursuzluk	3 (7.5)
Kusma	4 (10)
Ateş	6 (15)
Kilo almama	5 (12.5)
Pollaküri	2 (5)
Dizüri	4 (10)
Bulanık idrar	1 (2.5)

Çalışmaya dahil edilen akut İYE tanılı 40 hastanın %57.5'inde (n=23) üriner sistem anomalisi olduğu belirlendi. Akut İYE olan hastalarda en sık görülen üriner sistem anomalisinin VUR olduğu (%22.5, n=9) saptandı. Diğer anomalilerin sıklık sırası ile böbrek taşı (%15, n=6), nörojenik mesane (%10, n=4), işeme disfonksiyonu (%5, n=2), multikistik displastik böbrek (%5, n=2) olduğu görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Akut İYE tanılı hastalarda görülen üriner sistem anomalileri.

Anomali	N (%)
VUR	9 (22.5)
Böbrek taşı	6 (15)
Nörojenik mesane	4 (10)
İşeme disfonksiyonu	2 (5)
Multikistik displastik böbrek	2 (5)

Tekrarlayan İYE tanısı ile izlenen hastalarda bulunan üriner sistem anomalileri değerlendirildi. Hastaların %70'inde (n=28) üriner sistem anomalisi olduğu belirlendi. En sık görülen anomalilerin işeme disfonksiyonu (n=8, %20) ve VUR (n=6, %15) olduğu saptandı. Hastaların %12.5'inde (n=5) böbrek taşı ve nörojenik mesane (n=5), %5'inde (n=2) atrofik böbrek, %2.5'inde (n=1) çapraz ektopi, %2.5'inde (n=1) hipoplazik böbrek olduğu belirlendi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tekrarlayan İYE tanılı hastalarda görülen üriner sistem anomalileri.

Anomali	N (%)
VUR	6 (15)
Böbrek taşı	5 (12.5)
Nörojenik mesane	5 (12.5)
İşeme disfonksiyonu	8 (20)
Atrofik böbrek	2 (5)
Çapraz ektopi	1 (2.5)
Hipoplazik böbrek	1 (2.5)

Akut İYE tanılı 40 hastanın %55'inde (n=22) etkenin *E. coli* olduğu belirlendi. Diğer etkenlerin sırası ile *Proteus* (n=9, %), *Klebsiella* (n=4, %), *Enterococcus* (n=4, %) cinsi bakteriler olduğu saptandı. Hastaların %2.5'inde (n=1) koagülaz (-) stafilokok (KNS) (n=1, %2.5) belirlendi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Akut İYE tanılı hastalarda saptanan mikroorganizmalar.

Mikroorganizma	N (%)
<i>E.coli</i>	22 (55)
<i>Klebsiella</i>	9 (22.5)
<i>Proteus</i>	4 (10)
<i>Enterococcus</i>	4 (10)
Koagülaz(-) <i>staphylococcus</i>	1 (2.5)

Tekrarlayan İYE tanılı hastalarda *E.coli*'nin (n=21, %52.5) en sık görülen etken mikroorganizma olduğu belirlendi. Diğer etkenlerin sırası ile *Proteus* (n=7, %17.5), *Enterococcus* (n=6, %15), *Klebsiella* (n=5, %12.5), koagülaz(-) *Staphylococcus* (n=1, %2.5) olduğu saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tekrarlayan İYE tanısı ile izlenen hastalarda saptanan mikroorganizmalar.

Mikroorganizma	N (%)
<i>E.coli</i>	21 (52.5)
Klebsiella	5 (12.5)
Proteus	7 (17.5)
Enterococcus	6 (15)
Koagülaz(-) staphylococcus	

Çalışmaya alınan hastaların 51'inde (%63.8) komplike İYE, 29'unda (%36.3) komplike olmayan İYE mevcuttu. Probiyotik ile birlikte antibiyotik başlanan akut İYE'lu 20 hastanın 12'sinde (%60), yalnızca antibiyotik kullanılan akut İYE'lu 20 hastanın 10'unda (%50) komplike İYE mevcuttu. Antibiyotik ve probiyotik profilaksisi başlanan 20 hastanın 13'ünde (%65), tek başına antibiyotik profilaksisi uygulanan 20 hastanın 16'sında (%80) komplike İYE olduğu belirlendi. Gruplar arasında komplike İYE oranı açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ), (Tablo 4.10, tablo 4.11).

Çalışmada yer alan hastaların 17'sinde (%21.2) DMSA sintigrafide skar olduğu belirlendi. Antibiyotik ile birlikte probiyotik başlanan akut İYE'lu 20 hastanın 4'ünde (%20), yalnızca antibiyotik kullanılan akut İYE'lu 20 hastanın 3'ünde (%15) skar olduğu saptandı. Antibiyotik ve probiyotik profilaksisi başlanan 20 hastanın 6'sında (%30), tek başına antibiyotik profilaksisi uygulanan 20 hastanın 4'ünde (%20) skar bulunduğu belirlendi. Gruplar arasında skar bulunma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.701$ ). (Tablo 4.10, tablo 4.11).

Tablo 4.10. Akut İYE olan, probiyotik eklenen ve eklenmeyen hastalar arasında komplike İYE ve skar oranlarının dağılımı.

	Antibiyotik ve probiyotik başlanan akut İYE		Antibiyotik başlanan akut İYE		P
	N	%	N	%	
Komplike İYE	12	60	10	50	>0.05
Skar	4	20	3	15	>0.05

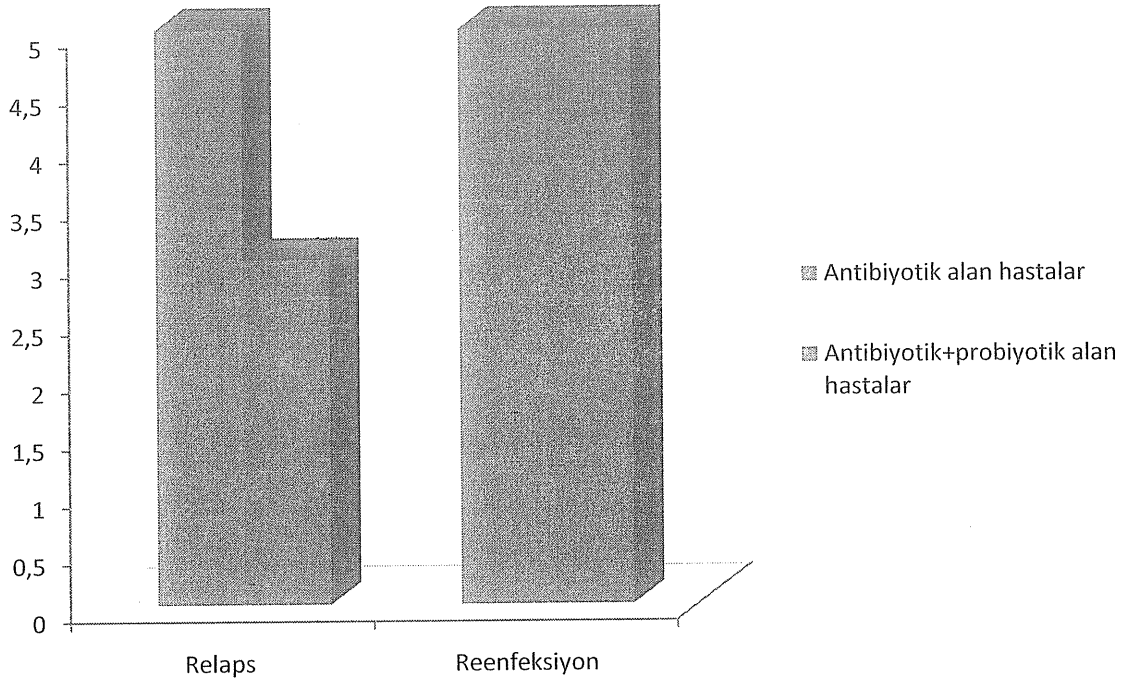
Tablo 4.11. Tekrarlayan İYE olan, antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen ve eklenmeyen hastalar arasında komplike İYE ve skar oranlarının dağılımı.

	Antibiyotik ve probiyotik profilaksisi alan hastalar		Antibiyotik profilaksisi alan hastalar		P
	N	%	N	%	
Komplike İYE	13	65	16	80	>0.05
Skar	6	30	4	20	>0.05

Akut İYE tanısı ile tedavi başlanan hastaların 11'inde (%55) tedaviden sonra relaps gözlemlendi. Akut İYE olup yalnızca antibiyotik başlanan hastaların 5'inde (%25) relaps gelişirken, antibiyotik ile birlikte probiyotik başlanan hastaların 3'ünde (%15) relaps gözlemlendi. Probiyotik eklenen grupta relaps riskinde azalma gözlenirken (OR=0.706, 95%CI=0.27-1.82), probiyotik eklenmeyen grupta relaps riskinde artış olduğu saptandı (OR=1.33, 95%CI=0.695-2.557) (Şekil 4.2).

Akut İYE tanısı ile takip edilen hastaların 10'unda (%50) reenfeksiyon geliştiği gözlemlendi. Akut İYE tanısı olup antibiyotik başlanan hastalar ile antibiyotik

ve probiyotigin birlikte kullanildiği hastalarda reenfeksiyon oranının benzer olduğu görüldü ( $n_1=5, n_2=5, p>0.05$ ) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Akut İYE tanılı olgularda relaps ve reenfeksiyon sıklığı.

Tekrarlayan İYE nedeni ile takip edilen 40 hastanın ortalama yıllık İYE sayısı  $3.91\pm 1.20$  olarak bulundu. Yalnızca antibiyotik profilaksisi alan 20 hastanın antibiyotik profilaksisi başlanmadan önceki dönemde ortalama yıllık İYE sayısı  $4.05\pm 0.51$ , antibiyotik yanısıra probiyotik başlanan 20 hastanın profilaksi öncesi ortalama yıllık İYE sayısı  $3.80\pm 1.36$  olarak bulundu. Her iki grup arasında ortalama yıllık İYE sayısı açısından anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p=0.449$ ), (Tablo 4.12).

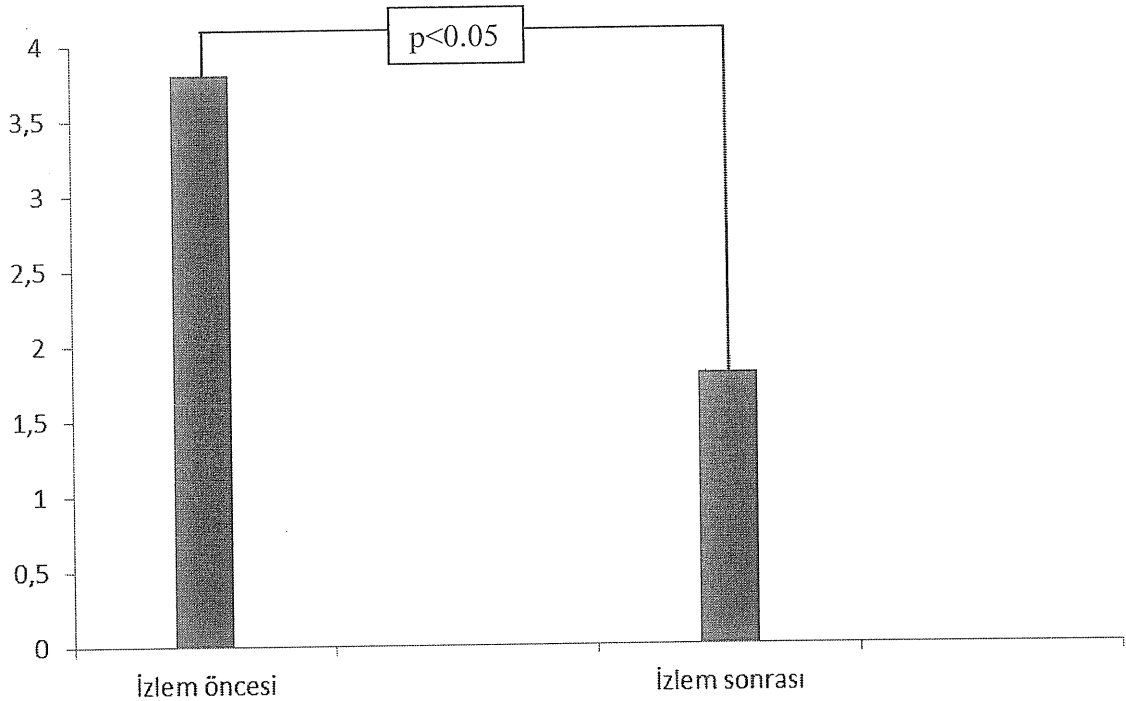
Yalnızca antibiyotik profilaksisi alan hastaların izlem sonunda ortalama yıllık İYE sayısının  $2.80\pm 1.00$  olduğu belirlendi. Antibiyotik ile birlikte probiyotik



başlanan hastaların izlem sonunda ortalama yıllık İYE sayısının  $1.65 \pm 1.08$  olduğu gözlemlendi. İki grup ortalama yıllık İYE sayısı açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p=0.001$ ), (Tablo 4.12, şekil 4.5).

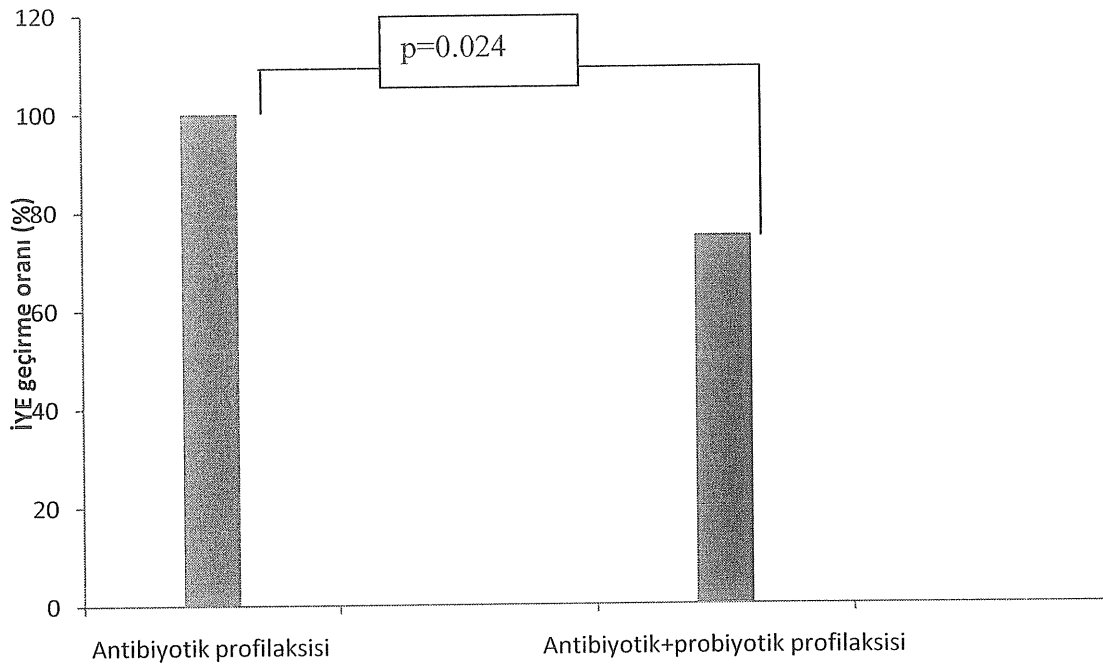
Tablo 4.12. Hastaların ortalama yıllık İYE sayılarının değerlendirilmesi.

	Profilaksi öncesi yıllık İYE $\pm$ SD	Profilaksi sonrası yıllık İYE $\pm$ SD	P
Antibiyotik ve probiyotik profilaksisi alan hastalar	$3.80 \pm 1.36$	$1.65 \pm 1.08$	0.001
Antibiyotik profilaksisi alan hastalar	$4.05 \pm 0.51$	$2.80 \pm 1.00$	0.449



Şekil 4.3. Antibiyotik ve probiyotik profilaksisi alan olguların izlem öncesi ve izlem sonrası yıllık İYE sayılarının karşılaştırılması.

Tekrarlayan İYE nedeni ile yalnızca antibiyotik profilaksisi alan hastalar ile profilaksiye probiyotik eklenen hastaların 1 yıllık izlem boyunca İYE geçirme oranları karşılaştırıldı. Antibiyotik profilaksisi başlanan hastaların tümünde (n=20) İYE'nun tekrarladığı saptandı. Antibiyotik yanı sıra profilaksiye probiyotik eklenen olguların (n=20) %75'inde (n=15) İYE tekrarlarken, %25'inde (n=5) İYE gözlenmedi. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen olgularda İYE tekrarlama oranının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az olduğu görüldü (p=0.024), (Şekil 4.4).



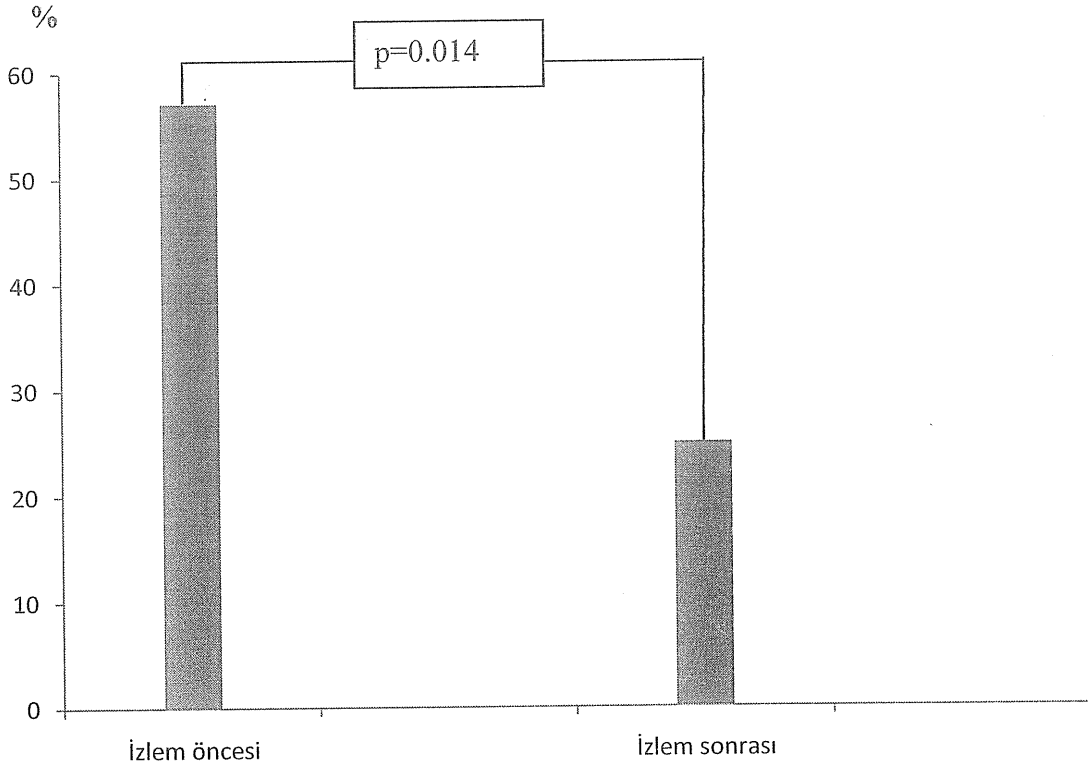
Şekil 4.4. Yalnızca antibiyotik profilaksisi alan hastalar ile profilaksiye probiyotik eklenen hastaların İYE geçirme oranları.

Antibiyotik profilaksisi başlanan 20 hastanın çalışma öncesi %90'ında (n=18) Enterobactericea cinsi bakteri saptanmış olup 6 (%33.3) tanesinde ESBL(+) olduğu, 1 yıllık izlem sonunda ise hastaların 20'sinde (%100) Enterobactericea cinsi bakteri

ürediği ve %30'unda (n=6) ESBL(+) saptandığı belirlendi. Antibiyotik yanı sıra probiyotik profilaksisi başlanan hastaların çalışma öncesi 15'inde (%75) Enterobactericea cinsi bakteri ürediği, 8'inin (%53.3) ESBL(+) olduğu, izlem sonunda 12 hastada Enterobactericea cinsi bakteri saptandığı ve 3'ünde (%25) ESBL(+) bulunduğu belirlendi. Yalnızca antibiyotik profilaksisi başlanan grup ile antibiyotik yanı sıra probiyotik eklenen grup izlem sonundaki ESBL (+) mikroorganizmaların oranı açısından karşılaştırıldı. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen hastalarda eklenmeyen gruba göre ESBL (+) mikroorganizma sıklığında anlamlı oranda azalma olduğu saptandı [OR1: 0.29 (0.16-0.53), p=0.014, OR2:1.08 (0.28-4.13), p=0.91], (Tablo 4.13, şekil 4.5).

Tablo 4.13. Antibiyotik profilaksisi alan hastalar ile antibiyotik yanı sıra probiyotik profilaksisi alan olguların ESBL oranlarının karşılaştırılması.

Grup	ESBL(+) mikroorganizma [n, (%)]		P
	<u>İzlem öncesi</u>	<u>İzlem sonrası</u>	
Antibiyotik ve probiyotik profilaksisi alan hastalar	8 (57.1)	3 (25)	0.014
Antibiyotik profilaksisi alan hastalar	6 (33.3)	6 (30)	0.91



Şekil 4.5. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen hastalarda ESBL(+) mikroorganizma oranlarının karşılaştırılması

Çalışmaya alınan akut İYE tanılı hastalarda saptanan mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları belirlendi (Tablo 4.14). Sentetik penisilin direncinin *E.coli*'de %45.4 (n=10), Klebsiella türlerinde %100 (n=4), Proteus türlerinde %25 (n=2), *E.faecalis*'te %25 (n=1), *KNS*'ta %100 (n=1) olduğu görüldü.

TMP-SMX direncinin *E.coli*'de %59 (n=13), Klebsiella türlerinde %100 (n=4), Proteus türlerinde %100 (n=6), Enterococcus türlerinde %66.6 (n=2) olduğu görüldü. Nitrofurantoin direncinin Proteus türlerinde %60 (n=3) olduğu saptandı. *E.coli* ve Klebsiella türlerinde nitrofurantoin direnç olmadığı belirlendi.

Piperasilin/tazobactam direncinin *E.coli*'de %30 (n=6), Klebsiella türlerinde %50 (n=2) olduğu saptandı. Proteus türlerinde direnç saptanmadı.

Üçüncü kuşak sefalosporin direncinin *E.coli*'de %36.3 (n=8), Klebsiella türlerinde %25 (n=1) olduğu belirlendi.

*E.coli*'de %9.52 oranında (n=2) meropenem direnci olduğu görüldü. Klebsiella ve Proteus türlerinde aminoglikozit ve karbapenem direnci olmadığı görüldü.

Kinolon grubu antibiyotiklere karşı *E.coli*'de %4.76 (n=1) oranında direnç saptandı.

*E.faecalis* ve *KNS*'un oxacilline dirençli olduğu ancak glikopeptidlere karşı direnç gelişmediği belirlendi. Ayrıca Enterococcus türlerinde %20 (n=2) oranında, *KNS*'un tümünde 1. kuşak sefalosporin direnci saptandı.

Tablo 4.14. Akut İYE tanılı hastalarda saptanan mikroorganizmaların direnç oranları (%).

Etken	Sentetik penisilin	TMP/SMX	Nitrofurantoin	Kinolon	3.k.sefalosp.
<i>E.coli</i>	45.4	59	0	4.76	36.3
Klebsiella	100	100	0	0	25
Proteus	25	100	60	0	0
Enterococcus	25	66.6	-	-	-
<i>KNS</i>	100	-	-	-	-

Çalışmaya alınan tekrarlayan İYE tanılı hastalarda saptanan mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları belirlendi (Tablo 4.15). Sentetik penisilin direncinin *E.coli*'de %42.8 (n=9), Klebsiella türlerinde %50 (n=2), Proteus türlerinde %100 (n=7), *E.faecalis*'te %33.3 (n=2), *KNS*'ta %100 (n=1) olduğu görüldü.

TMP-SMX direncinin *E.coli*'de %52.3 (n=11), Klebsiella türlerinde %80 (n=4), Proteus türlerinde %85.7 (n=6), Enterococcus türlerinde %66.6 (n=2) olduğu görüldü. Nitrofurantoin direncinin Proteus türlerinde %25 (n=1) olduğu saptandı. *E.coli* ve Klebsiella türlerinde nitrofurantoin direnç olmadığı belirlendi.

Piperasilin/tazobactam direncinin *E.coli*'de %21 (n=4), Klebsiella türlerinde %60 (n=3) olduğu saptandı. Proteus türlerinde direnç saptanmadı.

Üçüncü kuşak sefalosporin direncinin *E.coli*'de %47.6 (n=10), Klebsiella türlerinde %40 (n=2) olduğu belirlendi.

*E.coli*'de %10.5 oranında (n=2) meropenem direnci olduğu görüldü.

Tablo 4.15. Tekrarlayan İYE tanılı hastalarda saptanan mikroorganizmaların direnç oranları (%).

Etken	Sentetik penisilin	TMP/SMX	Nitrofurantoin	Kinolon	3.k.sefalosp.
<i>E.coli</i>	42.8	52.3	0	35	47.6
Klebsiella	50	80	0	0	40
Proteus	100	85.7	25	0	0
Enterococcus	33.3	66.6	-	-	-
KNS	100	-	-	-	-

Hastalarda saptanan ESBL(+) mikroorganizmaların (n=21) antibiyotik dirençleri değerlendirildi. Hastaların %90.4'ünde (n=19) sentetik penisilin, %9.5'inde (n=2) nitrofurantoin, %28.5'inde (n=6) kinolon, %23.8'inde (n=5) TMP-SMX, %100'ünde (n=21) 3.kuşak sefalosporin, %4.7'sinde (n=1) piperasilin/tazobactam direnci olduğu, aminoglikozit ve meropenem/imipenem direnç olmadığı görüldü.

Antibiyotik yanı sıra probiyotik profilaksisi verilen hastalarda probiyotik profilaksisi eklenmeden önce bakılan idrar kültür antibiyogramlarda üretilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığı incelendi. Etken olarak *E. coli* saptanan 10 hastanın direnç oranlarına bakıldığında; beta laktam antibiyotiklere karşı direnç oranının %70 (n=7), TMP-SMX'a karşı direnç oranının %50 (n=5), nitrofurantoin'e karşı direnç oranının %20 (n= 2), kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç oranının

%10 (n=1), 3. kuşak sefalosporin direncinin %30 (n=3), piperasilin direncinin %20 (n=2) olduğu belirlendi. Aminoglikozid ve karbapeneme karşı direnç saptanmadı.

Tekrarlayan İYE olup antibiyotik profilaksisi yanı sıra probiyotik eklenen hastaların 1 yıllık izlemi sonunda mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi. İzlem sonunda *E.coli* saptanan (n=8) hastalarda beta laktam antibiyotiklere karşı direnç oranının %12.5 (n=1), TMP-SMX'a karşı direnç oranının %12.5 (n=1) olduğu, 3. kuşak sefalosporin, kinolon, karbapenem, piperasilin aminoglikozid ve nitrofurantoin karşı direnç olmadığı saptandı.

Probiyotik başlamadan önce *Klebsiella* üreyen 3 hastada TMP-SMX'a karşı direnç oranının %66.6 (n=2), 3. kuşak sefalosporinlere karşı %33.3 (n=1), piperasilin/tazobactama karşı %33.3 (n=1) olduğu, aminoglikozitlere, karbapenemlere, nitrofurantoin ve kinolon grubu antibiyotiklere direnç olmadığı belirlendi. Hastaların tümü sentetik penisilin grubu antibiyotiklere dirençli idi.

İzlem sonunda *Klebsiella* saptanan hastalarda (n=4) piperasiline karşı direnç oranının %25 (n=1) olduğu saptandı. TMP-SMX'a, beta laktam ve kinolon grubu antibiyotiklere, 3. kuşak sefalosporinlere, nitrofurantoin, aminoglikozitlere, karbapenemlere ve direnç olmadığı gözlemlendi.

İzlem öncesi 2 hastada *Proteus* cinsi bakteri saptandı. Piperasilin, karbapenem, 3.kuşak sefalosporinlere, kinolonlara ve sentetik penisilinlere %50 (n=1) oranında direnç olduğu görüldü. Aminoglikozitlere, nitrofurantoin ve TMP-SMX'a direnç saptanmadı.

İzlem sonunda hastalarda *Proteus* cinsi bakteri saptanmadı.

*Enterococcus* grubu bakterilerde (n=4) antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında; sentetik penisilin grubu antibiyotiklere karşı direnç oranının %75 (n=3), TMP-SMX'a karşı direnç oranının %75 (n=3), nitrofurantoin direncinin %50 (n=2), kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç oranının %25 (n=1) olduğu, piperasilin/tazobactama karşı %25 (n=1) olduğu belirlendi.

Çalışmanın sonunda profilaksiye probiyotik eklenen hastalarda *Enterococcus* grubu bakteri saptanmadı.

Profilaksiye probiyotik eklenen hastalarda çalışma öncesinde 1 hastada KNS saptandı. Sentetik penisilinlere ve oksasiline dirençli olduğu, glukopeptidlere karşı direnç olmadığı belirlendi. İzlem sonunda hastalarda KNS saptanmadı.

Tekrarlayan İYE olan ve yalnızca antibiyotik profilaksisi başlanan hastalarda (n=20) saptanan mikroorganizmaların izlem öncesi ve sonrası antibiyotik dirençleri karşılaştırıldı.

İzlem öncesi *E.coli* saptanan hastaların (n=11) %45.4'ünde (n=5) TMP-SMX ve sentetik penisilin %54.5'inde (n=6) direnci, %27.2'sinde (n=3) nitrofurantoin ve 3. kuşak sefalosporin, %18.1'inde (n=2) kinolon ve piperasilin direnci olduğu saptandı. İzlem sonunda *E.coli* saptanan 13 hastanın %7.69'unda (n=1) sentetik penisilinlere, %15.3'ünde (n=2) TMP-SMX'a, %7.69'unda piperasilin/tazobactama (n=1) %30.7'sinde (n=4) 3. kuşak sefalosporinlere karşı direnç olduğu gözlemlendi. Nitrofurantoin, karbapenemlere ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç saptanmadı.

Klebsiella türü bakteri saptanan hastaların tümünde (n=2) sentetik penisilinlere karşı direnç olduğu saptandı. TMP-SMX, 3.kuşak sefalosporin ve piperasilin/tazobactam direncinin %50 (n=1) olduğu, kinolon, aminoglikozid, karbapenem ve nitrofurantoin direnç olmadığı belirlendi. İzlem sonunda 1 hastada *K. pneumoniae*'nin etken mikroorganizma olduğu saptandı. Bu hastada sentetik penisilin, TMP-SMX ve 3. kuşak sefalosporin direnci olduğu görüldü. Nitrofurantoin, kinolon, aminoglikozid ve karbapenem grubu antibiyotiklere direnç olmadığı gözlemlendi.

Proteus türü mikroorganizma saptanan hastalarda (n=5) TMP-SMX direncinin %60 (n=3), 3.kuşak sefalosporin direncinin %40 (n=2), piperasilin/tazobactam direncinin %29 (n=1), sentetik penisilin direncinin %100 (n=5) olduğu belirlendi. Nitrofurantoin, karbapenem, kinolon ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere direnç olmadığı görüldü. İzlem sonunda Proteus saptanan 3 hastada sentetik penisilin, aminoglikozid, 3. kuşak sefalosporin ve karbapenem

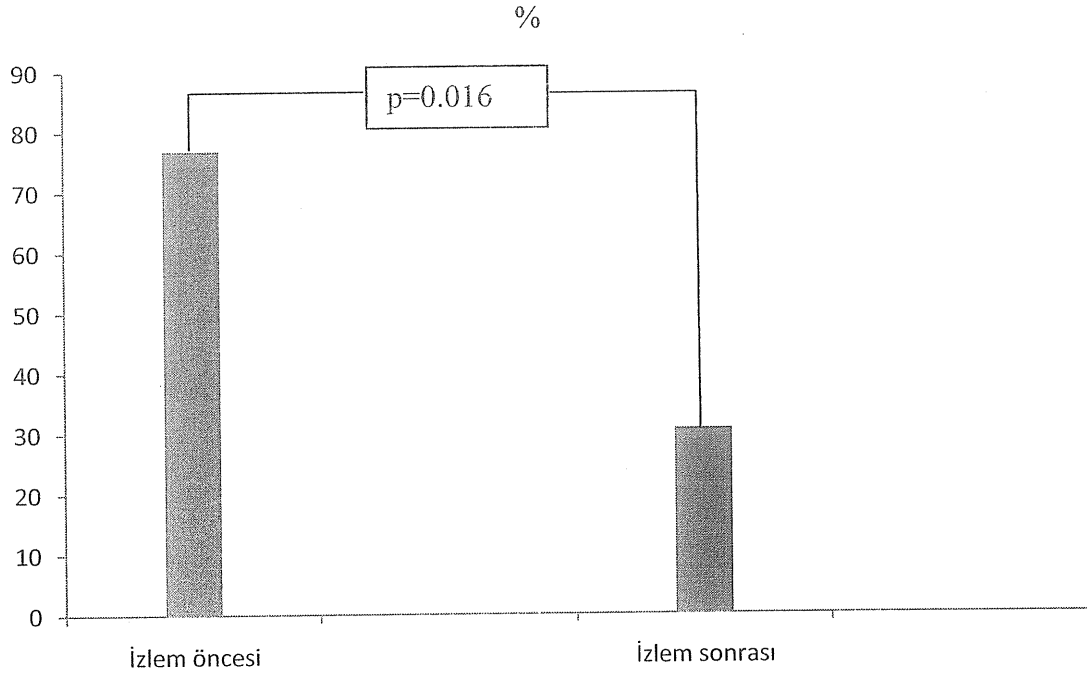


grubu antibiyotiklere direnç olmadığı belirlendi. Her iki mikroorganizmanın da TMP-SMX'a dirençli olduğu saptandı.

Enterococcus grubu bakterilerin (n=2) hepsinin sentetik penisilinlere dirençli olduğu, TMP-SMX nitrofurantoin direncinin %50 (n=1) olduğu saptandı. İzlem sonunda Enterococcus grubu bakteri saptanmadı.

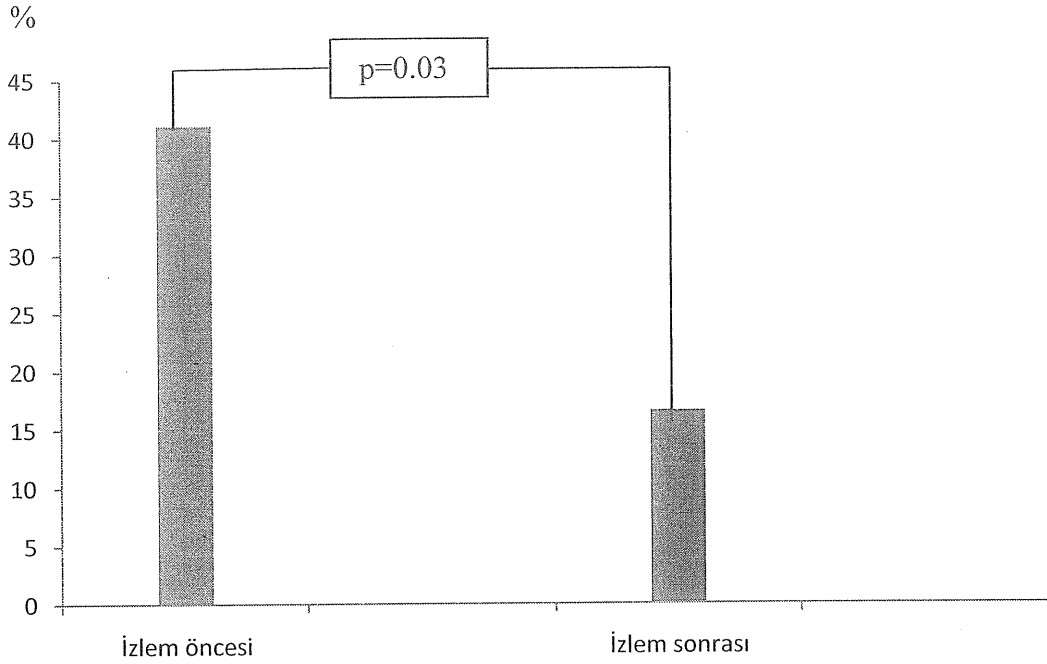
Tekrarlayan İYE tanısı ile izlenen hastaların başvuru anında antibiyotik direnç oranları ile 1 yıllık izlem sonundaki antibiyotik direnç oranları karşılaştırıldı. Antibiyotik profilaksisine ek olarak probiyotik verilen hastalarda izlem öncesi sentetik penisilin direncinin %76.9 (n=10), izlem sonunda %30.7 (n=4) olduğu görüldü. Probiyotik eklenen hastalarda sentetik penisilin direncinin anlamlı oranda azaldığı saptandı (p=0.016), (Şekil 4.6).

Antibiyotik profilaksisine ek olarak probiyotik verilen hastalarda izlem öncesi ve sonrasında TMP-SMX direnç oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi (TMP-SMX direnci; izlem öncesi %23, n=3; izlem sonrası %30.7, n=4, p>0.05).



Şekil 4.6. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen olgularda izlem öncesi ve sonrası sentetik penilin direnç oranlarının karşılaştırılması.

Profilaksiye probiyotik eklenen hasta grubunda üçüncü kuşak sefalosporin direncinin izlem öncesinde %41.1(n=7) olduğu, izlem sonunda ise %16.6'ya (n=2) gerilediği gözlemlendi. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen hastalarda üçüncü kuşak sefalosporin direncinde anlamlı oranda azalma olduğu saptandı (p=0.03), (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen olgularda izlem öncesi ve sonrası 3.kuşak sefalosporin direnç oranlarının karşılaştırılması.

Hastalarda izlem öncesi ve sonrası direnç oranları karşılaştırıldığında piperasilin-tazobactam direncinde anlamlı bir değişiklik olmadığı izlendi (İzlem öncesi %0, n=0, izlem sonu %10, n=1). İzlem öncesi ve sonrasında hastalarda kinolon, nitrofurantoin, aminoglikozit ve karbapenem direnci saptanmadı.

Tekrarlayan İYE tanısı ile takip edilen ve yalnızca antibiyotik profilaksisi başlanan olguların izlem öncesi ve sonrası antibiyotik dirençleri karşılaştırıldı. Hastalarda izlem öncesi ve sonrası antibiyotik direnç oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı izlendi ( $p>0.05$ ).

## 5.TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlar arasında olup çocukluk çağında insidansı yaş ve cinsiyete bağlı olarak %1 ile %5.8 arasında değişmektedir (206, 207). Çocuklarda görülen İYE'nın tedavisi renal skar gelişme riski olduğundan oldukça önemlidir (208). Renal skar çocukluk çağında ve genç yetişkinlik döneminde görülen hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği ile yakından ilişkilidir (209). Bu nedenle hastalığın erken tanınması, uygun tedavisi ve hastaların izlemi ayrı bir önem taşımaktadır (210).

Yapılan çalışmalarda erken çocukluk çağında İYE erkeklerde daha sık iken ileri yaşlarda kız çocuklarında sıklığının arttığı saptanmıştır (12). Bir çalışmada 2 yaşına kadar erkek çocukların %2.2'sine, kız çocukların ise %2.1'ine İYE tanısı konduğu, 7 yaşına kadar kız çocuklarda İYE sıklığının %7.8, erkek çocuklarda %1.7 olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 16 yaşına kadar olan kız çocuklarında bu oranın %11.3, erkek çocuklarında ise %3.6 olduğu belirlenmiştir (214). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 2 yaşın altında erkek hasta oranının (%46.4) diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu, tüm yaş grupları değerlendirildiğinde hastaların %68.8'inin kız olduğu saptandı.

İdrar yolu enfeksiyonunda klinik bulgular hastanın yaşına, altta yatan üriner sistem anomalisine bağlı değişkenlik gösterebilmektedir (215, 216). Yapılan bir çalışmada hastalarda en sık görülen yakınmaların ateş, ishal, büyüme geriliği olduğu saptanmıştır (217). Bizim çalışmamızda da en sık görülen yakınmaların ateş (%12.5) ve karın ağrısı (%12.5) olduğu saptandı. Diğer yakınmaların sırası ile kilo almama (%11.3), kusma (%11.3), huzursuzluk (%11.3), dizüri (%8.8), pollaküri (%7.5), idrar renginde bulanıklık (%5) olduğu belirlendi. Yapılan çalışmalarda 2 yaşın altındaki olgularda İYE prevalansı yüksek (%5) olmakla birlikte yakınmaların genellikle nonspesifik olduğu saptanmıştır (218, 219). Bizim çalışmamızda da 2 yaşın altındaki olgularda en sık görülen yakınmaların kilo almama (%28.5), huzursuzluk (%25), ateş (%21.6) olduğu saptandı. Bu nedenle nonspesifik semptomları olan sütçocuklarında İYE'nun akla getirilerek idrar incelemesi yapılması gerektiği düşünüldü.

Çalışmalarda İYE olan hastaların %4'ünde obstrüktif üriner sistemi anomalilerinin eşlik ettiği, % 8-40'ında VUR saptandığı belirtilmektedir (214). Başka bir çalışmada İYE olan çocukların %8.9'unda VUR dışında diğer üriner sistem anomalileri (böbrek hipoplazisi, çift toplayıcı sistem, çapraz ektopi, böbrek taşı, nefrokalsinozis, üreteropelvik darlık, üreterovezikal darlık) olduğu saptanmıştır (220). Bizim çalışmamızda akut İYE tanılı 40 hastanın %57.5'inde (n=23), tekrarlayan İYE tanılı 40 hastanın %70'inde (n=28) üriner sistem anomalisi olduğu ve en sık anomalinin VUR olduğu görüldü. İYE tanısı alan çocukların üriner sistem anomalisi açısından değerlendirilmesi gerektiği, erken yaşta geçirilen İYE'nun üriner sistem anomalileri açısından bir belirteç olabileceği sonucuna varıldı.

VUR, ilerleyen yaşlarda son dönem böbrek yetersizliği, gebelik toksemisi, hipertansiyon için bir risk oluşturan reflü nefropatisine (renal skar) neden olmaktadır. Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Birliği'nin 2006 yılı raporunda kronik böbrek yetmezliği olan 6405 çocuğun 536'sında (%8.4) reflü nefropatisi bulunduğu belirtilmiştir (221). Yapılan çalışmalarda VUR olan çocukların %79-86'sında sintigrafide kortikal anomali görüldüğü belirlenmiştir (222). Bizim çalışmamızda VUR saptanan 15 olgunun 7'sinde (%46.6) sintigrafide skar olduğu gözlemlendi. Bu nedenle DMSA sintigrafide skar saptanan ve İYE tanısı alan olgularda VUR'nün araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

Yapılan çalışmalarda İYE olan hastalarda en sık etkenin Enterobacteriaceae cinsi bakteriler olduğu saptanmıştır. İpek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en sık saptanan etkenler E. coli (%81.7), Proteus spp (%7.1), Klebsiella spp (%4.0), Enterococcus spp (%3.2), Enterobacter spp (%2.4), and Pseudomonas spp (%1.6) olarak belirlenmiştir (211). Yıldız ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da E. coli, Klebsiella ve Enterococcus cinsi bakterilerin en sık görülen etkenler olduğu saptanmıştır (213). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak akut ve tekrarlayan İYE tanısı ile izlenen hastalarda en sık saptanan etkenlerin E.coli ve Proteus olduğu görüldü.

İdrar yolu enfeksiyonuna etken mikroorganizmalarda antibiyotik direnci gelişmesi, tedavi başarısızlığına neden olmasından dolayı çoğu ülkede en önemli sorunlardan biridir (223). Ayrıca İYE tedavisinde antibakteriyel tedavinin başlanmasındaki gecikmenin artmış böbrek hasarı riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (211). Antimikrobiyal ajanlara karşı gelişen direnç coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle ampirik tedavi seçiminde İYE'ne etken olan mikroorganizmanın yanı sıra yerel direnç oranları da oldukça önemlidir (224). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre TMP-SMX çocukluk çağı İYE tedavisinde ilk tercih edilecek ajanlardan biridir (225). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda TMP-SMX direncinin arttığı saptanmıştır (226, 227, 228). Kanada, Avrupa, Afrika'da yapılan çalışmalarda ampisilin direncinin sırası ile %45, %50, and %100 olduğu saptanmıştır (229, 230, 231). Başka bir çalışmada da TMP-SMX direncinin %40 olduğu belirtilmektedir (232). Bizim çalışmamızda da akut İYE tanılı olgularda *E.coli*'de TMP-SMX'a karşı direnç oranının %59, tekrarlayan İYE olan olgularda %52.3 olduğu saptandı. Sentetik penisilin direncinin ise akut İYE tanılı olgularda %45.4, tekrarlayan İYE olan olgularda %42.8 olduğu saptandı. Ayrıca yapılan çalışmalarda *E.coli* dışında *Proteus*, *Klebsiella* gibi diğer *Enterobacteriaceae* türlerinin %70'inin TMP-SMX'a dirençli olduğu belirtilmektedir (233). Bizim çalışmamızda da *E.coli* dışındaki *Enterobacteriaceae* türlerinin büyük bir kısmında [*Klebsiella* türlerinde %88.8 (n=8), *Proteus* türlerinde %33.3 (n=5)] TMP-SMX direnci olduğu belirlendi. Bu nedenle ampirik tedavide TMP/SMX ve sentetik penisilin başlanırken direnç oranlarının göz önünde bulundurulması gerektiği düşünüldü.

Antibiyotik direnci ile ilgili fışk faktörü olan hastalarda bile İYE'ne etken olan mikroorganizmalarda aminoglikozitlere karşı duyarlılığın yüksek olduğu belirtilmektedir (231). Yapılan çalışmalarda aminoglikozitlerin barsak florasını etkilemediği ve direnç oranlarının çok düşük (%1-2) olduğu belirtilmektedir (231). Çalışmamızda *Enterobacteriaceae* türlerinde aminoglikozid direnci olmadığı saptanmış olup parenteral tedavi gereken hastalarda kullanılabilceği düşünülmüştür.

Daha önce yapılmış çalışmalarda 3.kuşak sefalosporinlere karşı direnç oranının %1-4 arasında olduğu belirtilmektedir (234, 235). Ancak yapılan başka bir çalışmada İYE tanısı alan çocuklarda 3.kuşak sefalosporinlere karşı direnç oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (236). Bizim çalışmamızda 3.kuşak sefalosporinlere karşı direnç oranının akut İYE tanılı olgularda *E.coli*'de %36.3, Klebsiella türlerinde %25 olduğu, tekrarlayan İYE tanılı olgularda *E.coli*'de %47.6, Klebsiella türlerinde %40 olduğu saptandı. Bu durumun bilinçsiz antibiyotik kullanımına bağlı olabileceği, 3.kuşak sefalosporinlerin ampirik tedavide ilk tercih edilebilecek antibiyotik grubu olmadığı düşünülmüştür.

$\beta$  laktamaz üretimi ve plazmid aracılığı ile  $\beta$  laktam antibiyotiklere karşı gelişen antibiyotik direnci bütün dünyada artış göstermektedir. Enterobacteriaceae ailesinin  $\beta$  laktam antibiyotiklere olan direnci ilk kez 1980 başlarında Almanya'da saptanmıştır. Bu direnç sıklıkla *E. coli* ve Klebsiella türlerinde görülmesine rağmen diğer Enterobacteriaceae türlerinde de görülebilmektedir.  $\beta$  laktamaz üretimi penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotikler kullanıldığında tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir (236, 237, 238). Yapılan bir çalışmada geniş spektrumlu  $\beta$ -laktam direnci olan bakterilerin büyük bir kısmının aynı zamanda TMP-SMX (%66.7), gentamicin (%53.4) ve kinolonlara karşı da (%16.7) dirençli olduğu saptanmıştır (237, 239). Bizim çalışmamızda da ESBL(+) bakterilerin tamamının 3.kuşak sefalosporinlere dirençli olduğu saptandı. Ayrıca %23.8'inde TMP-SMX, %16.6'sında (n=1) kinolon, %9.5'inde (n=2) nitrofurantoin direnci olduğu belirlendi. Ancak ESBL(+) bakterilerin aminoglikozid ve meropenem/imipeneme dirençli olmadığı görüldü. ESBL(+) İYE enfeksiyonlarında piperasilin – tazobaktam, sefoperazone – sulbaktam gibi  $\beta$  laktam-  $\beta$  laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının, imipenem, meropenem, ertapenem gibi karbapenemlerin, 4. kuşak sefalosporinlerin ve duyarlı olan olgularda aminoglikozidlerin tercih edilmesi gerektiği düşünüldü.

Son yıllarda probiyotiklerin üriner sistem enfeksiyonlarının tedavi ve önlenmesinde kullanımı artmaktadır (240). Yapılan çalışmalarda intravaginal uygulanan probiyotiklerin bakteriüride ve semptomlarda gerilemeye neden olduğu

saptanmıştır (241). Laktobacillusun vaginaya yerleştirildiğinde o bölgede baskın bakteri olarak üropatojenlerin adezyonunu, biyofilm oluşturmasını ve invazyonunu önleyerek, virulans faktörlerinin ekspresyonunu ve bakterinin büyümesini engelleyerek etki gösterdiği belirtilmektedir (241). Başka bir çalışmada ise *S. boulardii* ağızdan uygulandığında barsakta kolonize olduğu, gaitada bulunan *E.coli* koloni sayısını azalttığı gösterilmiştir (242). Ayrıca probiyotik kullanımı ile periferik kan lökositlerinin fagositik aktivitesinin düzenlendiği belirtilmektedir (243). Yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde 2 hafta boyunca probiyotik veya düzenli yoğurt tüketimi ile monosit ve lökositlerin fagositik aktivitelerinin arttığı saptanmıştır (244). Beta defensin, tubul hücreleri tarafından üretilen ve İYE sırasında ekspresyonu artan bir antimikrobiyal peptiddir (72). Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin, mukozal yüzeylerde beta defensin düzeyini arttırarak İYE’de koruyucu özelliği olabileceği belirtilmektedir (245). Persistan VUR tanısı ile takip edilen olgularda antibiyotik profilaksisi ile probiyotik profilaksisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; İYE insidansı, etken mikroorganizma ve yeni skar gelişimi açısından bir farklılık olmadığı saptanmıştır (246). Bizim çalışmamızda akut İYE tedavisinde antibiyotik yanı sıra probiyotik eklenen olgularda relaps riskinde azalma (OR=0.706, 95%CI=0.27-1.82) olduğu saptandı. Bu durumun probiyotiklerin neden olduğu defensin konsantrasyonunda ve fagositik aktivitede artışa, gaitada üropatojen mikroorganizmaların sayısında azalmaya bağlı olabileceği düşünüldü.

*E.coli*'nin bazı tipleri tip 1 fimbria aracılığı ile mesane epitel hücrelerine tutunmaktadır. Bazı çalışmalarda *S. Boulardii*'nin fimbrial tutulumu etkileyerek *E.coli*'nin mesaneye invazyonunu önleyebileceği belirtilmektedir (247, 248). Ayrıca probiyotiklerin mikorganizmaların büyümesi için esas olan substratların bağlanma bölgeleri ile yarışarak İYE'yi önleyebileceği belirtilmektedir (249). Bir çalışmada (14 erkek, 10 kız; yaş aralığı 3-16) *S. boulardii* kullanımı ile gaitada bulunan *E.coli* sayısında anlamlı oranda düşüş olduğu tespit edilmiştir (242). Bir vaka raporunda, tekrarlayan İYE nedeni ile takip edilen 6 yaşındaki bir olguya 5 ay boyunca probiyotik uygulandığı, bu dönemde gaitada daha önce mevcut olan üropatojenik *E.*



*coli*'nin saptanmadığı ve hastada İYE'nin tekrarlamadığı bildirilmiştir. Ancak probiyotik kesildikten sonra 2 hafta içinde hastada tekrar İYE geliştiği gözlenmiştir (250). Ayrıca gram negatif bakteriler üroepitelyal hücrelere ulaştığında, TLR aracılığı ile tanınarak CXCL8 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. CXCL8 *E.coli* aracılığı ile oluşan İYE'de immün sistem hücrelerinin üriner sisteme infiltrasyonunda önemli bir yer tutmaktadır (251). Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin CXCL8 regülasyonunda etkili olduğu belirtilmektedir (252). Bizim çalışmamızda antibiyotik ile birlikte probiyotik profilaksisi kullanılan hastalarda izlendikleri 1 yıllık süre içinde ortalama yıllık İYE sayısının azaldığı, İYE tekrarlamaya oranının daha düşük olduğu görüldü. Bu durumun probiyotik kullanımı ile gaitada yer alan üropatojen mikroorganizmaların sayısında azalmaya, fimbria aracılığı ile mesaneye invazyonlarının önlenmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda antibiyotik profilaksisine ek olarak probiyotik verilen olgularda ESBL (+) mikroorganizmaların sebep olduğu İYE oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi [OR1: 0.29 (0.16-0.53), p=0.014]. Bu durumun probiyotik eklenen hastalarda yıllık ortalama İYE sıklığında azalma ile birlikte antibiyotik kullanım sıklığında düşme ile ilgili olabileceği sonucuna varıldı.

Antibiyotik profilaksisine eklenen olgularda sentetik penisilin ve 3. kuşak sefalosporin direncinde azalma olduğu izlendi (p<0.05). Bu durumun probiyotik eklenen olgularda ESBL(+) mikroorganizmaların sayısında azalmaya ve İYE tekrarlamaya sıklığında düşme olması nedeni ile hastaların daha az sıklıkta antibiyotik kullanmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmanın sonucunda *S. Boulardii*'nin immün sistem üzerine olan etkileri, mikroorganizma kolonizasyonunu ve patojenitesini inhibe etmesi nedeni ile İYE tedavi ve profilaksisinde antibiyotik tedavisine ek olarak kullanılabilirliği düşünüldü.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'na Mayıs 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında başvuran akut İYE tanılı 40 hasta ve tekrarlayan İYE tanısı ile takip edilen 40 hastaya çalışmaya alındı. Çalışmada idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile izlenen hastalarda probiyotiklerin etkinliği araştırıldı.

1. Akut İYE tanısı alan 40 hastanın 27'si (%67.5) kız, 13'ü (%32.5) erkek olup yaş ortalaması  $5.10 \pm 3.55$  yıl olarak bulundu.
2. Tekrarlayan İYE nedeni ile takip edilen 40 hastanın 28'i kız (%70), 12'si (%30) erkek olup, yaş ortalaması  $5.67 \pm 3.69$  yıl idi.
3. 0-2 yaş grubundaki 28 hastanın 15'inin kız (%53.5), 13'ünün (%46.4) erkek olduğu belirlendi. İki yaşın altındaki olgularda erkek hastaların oranının diğer yaş grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ( $p=0.022$ ).
4. Çalışmaya alınan 80 hastanın ortalama ilk İYE geçirme yaşı  $3.37 \pm 3.31$  yıl olarak bulundu. Erkek hastaların ( $n=25$ ) %72'sinde ( $n=18$ ) ilk İYE geçirme yaşının 2 yaşın altında olduğu, kız hastalarda ( $n=55$ ) ise bu oranın %47.2 ( $n=26$ ) olduğu saptandı ( $p=0.04$ ).
5. Akut İYE tanılı hastalarda en sık görülen yakınmaların karın ağrısı (%15,  $n=6$ ), huzursuzluk (%15,  $n=6$ ) olduğu saptandı. Diğer yakınmalar sıklık sırasına göre kusma (%12.5,  $n=5$ ), ateş (%10,  $n=4$ ), kilo almama (%10,  $n=4$ ), pollaküri (%10,  $n=4$ ), dizüri (%7.5,  $n=3$ ) ve bulanık idrar (%7.5,  $n=3$ ) olarak belirlendi.
6. Çalışmaya alınan ve tekrarlayan İYE tanısı ile 1 yıl izlenen hastaların sıklık sırasına göre yakınmalarının ateş ( $n=6$ , %15), kilo almama ( $n=5$ , %12.5), kusma (%10,  $n=4$ ), karın ağrısı (%10,  $n=4$ ), dizüri (%10,  $n=4$ ), huzursuzluk ( $n=3$ , %7.5), pollaküri ( $n=2$ , %5), idrar renginde bulanıklık ( $n=1$ , %2.5) olduğu saptandı.

7. Çalışmaya dahil edilen akut İYE tanılı 40 hastanın %57.5'inde (n=23) üriner sistem anomalisi olduğu belirlendi. Akut İYE olan hastalarda en sık görülen üriner sistem anomalisinin VUR olduğu (%22.5, n=9) saptandı. Diğer anomalilerin sıklık sırası ile böbrek taşı (%15, n=6), nörojenik mesane (%10, n=4), işeme disfonksiyonu (%5, n=2), multikistik displastik böbrek (%5, n=2) olduğu görüldü.
8. Tekrarlayan İYE tanısı ile izlenen hastalarda bulunan üriner sistem anomalileri değerlendirildi. Hastaların %70'inde (n=28) üriner sistem anomalisi olduğu belirlendi. En sık görülen anomalilerin işeme disfonksiyonu (n=8, %20) ve VUR (n=6, %15) olduğu saptandı. Hastaların %12.5'inde (n=5) böbrek taşı ve nörojenik mesane (n=5), %5'inde (n=2) atrofik böbrek, %2.5'inde (n=1) çapraz ektopi, %2.5'inde (n=1) hipoplazik böbrek olduğu belirlendi.
9. Akut İYE tanılı 40 hastanın %55'inde (n=22) etkenin E. coli olduğu belirlendi. Diğer etkenlerin sırası ile Proteus (n=9, %), Klebsiella (n=4, %), Enterococcus (n=4, %) cinsi bakteriler olduğu saptandı.
10. Tekrarlayan İYE tanılı hastalarda E.coli'nin (n=21, %52.5) en sık görülen etken mikroorganizma olduğu belirlendi. Diğer etkenlerin sırası ile Proteus (n=7, %17.5), Enterococcus (n=6, %15), Klebsiella (n=5, %12.5), koagülaz(-) Stapylococcus (n=1, %2.5) olduğu saptandı.
11. Çalışmaya alınan hastaların 51'inde (%63.8) komplike İYE, 29'unda (%36.3) nonkomplike İYE mevcuttu.
12. Çalışmada yer alan hastaların 17'sinde (%21.2) DMSA sintigrafide skar olduğu belirlendi.
13. Ortalama ilk İYE geçirme yaşının VUR ile olan ilgisi araştırıldığında; 0-2 yaş arasında ilk İYE tanısı alan olguların (n=44) %31.8'inde (n=14) VUR olduğu, 3-6 yaş arasında ilk kez İYE geçiren olguların (n=23) %17.3'ünde (n=4) VUR saptandığı, 7-12 yaş arasında İYE tanısı alan olguların (n=11) %18.1'inde (n=2) VUR bulunduğu belirlendi.

14. Çalışmaya alınan akut İYE tanılı hastalarda sentetik penisilin direncinin E.coli'de %45.4 (n=10), Klebsiella türlerinde %100 (n=4), Proteus türlerinde %25 (n=2), E.faecalis'te %25 (n=1), KNS'ta %100 (n=1) olduğu görüldü.
15. Akut İYE'li hastalarda TMP-SMX direncinin E.coli'de %59 (n=13), Klebsiella türlerinde %100 (n=4), Proteus türlerinde %100 (n=6), Enterococcus türlerinde %66.6 (n=2) olduğu görüldü. Nitrofurantoin direncinin Proteus türlerinde %60 (n=3) olduğu saptandı. E.coli ve Klebsiella türlerinde nitrofurantoin direnç olmadığı belirlendi.
16. Akut İYE tanılı hastalarda piperasilin/tazobactam direncinin E.coli'de %30 (n=6), Klebsiella türlerinde %50 (n=2) olduğu saptandı. Proteus türlerinde direnç saptanmadı.
17. Akut İYE'li olgularda 3. kuşak sefalosporin direncinin E.coli'de %36.3 (n=8), Klebsiella türlerinde %25 (n=1) olduğu belirlendi. E.coli'de %9.52 oranında (n=2) meropenem direnci olduğu görüldü. Klebsiella ve Proteus türlerinde aminoglikozit ve karbapenem direnci olmadığı görüldü. Kinolon grubu antibiyotiklere karşı E.coli'de %4.76 (n=1) oranında direnç saptandı. E.feacalis ve KNS'un oxacilline dirençli olduğu ancak glikopeptidlere karşı direnç gelişmediği belirlendi. Ayrıca Enterococcus türlerinde %20 (n=2) oranında, KNS'un tümünde 1. kuşak sefalosporin direnci saptandı.
18. Tekrarlayan İYE tanılı hastalarda sentetik penisilin direncinin E.coli'de %42.8 (n=9), Klebsiella türlerinde %50 (n=2), Proteus türlerinde %100 (n=7), E.faecalis'te %33.3 (n=2), KNS'ta %100 (n=1) olduğu görüldü.
19. Tekrarlayan İYE'li olgularda TMP-SMX direncinin E.coli'de %52.3 (n=11), Klebsiella türlerinde %80 (n=4), Proteus türlerinde %85.7 (n=6), Enterococcus türlerinde %66.6 (n=2) olduğu görüldü. Nitrofurantoin direncinin Proteus türlerinde %25 (n=1) olduğu saptandı. E.coli ve Klebsiella türlerinde nitrofurantoin direnç olmadığı belirlendi.

20. Tekrarlayan İYE'li oldulardaki Piperasilin/tazobactam direncinin E.coli'de %21 (n=4), Klebsiella türlerinde %60 (n=3) olduğu saptandı. Proteus türlerinde direnç saptanmadı. Üçüncü kuşak sefalosporin direncinin E.coli'de %47.6 (n=10), Klebsiella türlerinde %40 (n=2) olduğu belirlendi. E.coli'de %10.5 oranında (n=2) meropenem direnci olduğu görüldü.
21. Akut İYE tanısı ile takip edilen hastaların 10'unda (%50) reenfeksiyon geliştiği gözlemlendi. Akut İYE tanısı olup antibiyotik başlanan hastalar ile antibiyotik ve probiyotiğin birlikte kullanıldığı hastalarda reenfeksiyon oranının benzer olduğu görüldü ( $n_1=5, n_2=5, p>0.05$ ).
22. Akut İYE tanısı ile tedavi başlanan hastaların 11'inde (%55) tedaviden sonra relaps gözlemlendi. Akut İYE olup yalnızca antibiyotik başlanan hastaların 5'inde (%25) relaps gelişirken, antibiyotik ile birlikte probiyotik başlanan hastaların 3'ünde (%15) relaps gözlemlendi. Probiyotik eklenen grupta relaps riskinde azalma gözlemlendi ( $OR=0.706, 95\%CI=0.27-1.82$ ).
23. Komplike İYE olan olguların %31.3'ünde (n=16) relaps gözlenirken, komplike olmayan İYE'lu olguların %10.3'ünde (n=3) relaps olduğu gözlemlendi. Komplike İYE olan olgularda relaps oranının yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).
24. Tekrarlayan İYE nedeni ile takip edilen 40 hastanın ortalama yıllık İYE sayısı  $3.91\pm 1.20$  olarak bulundu. Yalnızca antibiyotik profilaksisi alan 20 hastanın antibiyotik profilaksisi başlanmadan önceki dönemde ortalama yıllık İYE sayısı ile antibiyotik yanısıra probiyotik başlanan 20 hastanın profilaksi öncesi ortalama yıllık İYE sayısı anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p=0.449$ ).
25. Yalnızca antibiyotik profilaksisi alan hastaların izlem sonunda ortalama yıllık İYE sayısının  $2.80\pm 1.00$  olduğu belirlendi. Antibiyotik ile birlikte probiyotik başlanan hastaların izlem sonunda ortalama yıllık İYE sayısının  $1.65\pm 1.08$  olduğu gözlemlendi. İki grup ortalama yıllık İYE sayısı açısından

değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p=0.001$ ).

26. Profilaksi alan hastalarda 1 yıllık izlem sonunda saptanan etken mikroorganizmalar karşılaştırıldı. Antibiyotik profilaksisi başlanan hastaların tümünde ( $n=20$ ) İYE'nun tekrarladığı saptandı. Antibiyotik yanı sıra profilaksiye probiyotik eklenen olguların ( $n=20$ ) %75'inde ( $n=15$ ) İYE tekrarlarlarken, %25'inde ( $n=5$ ) İYE gözlenmedi. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen olgularda İYE tekrarlama oranının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az olduğu görüldü ( $p=0.024$ ).
27. Antibiyotik profilaksisi başlanan 20 hastanın çalışma öncesi %90'ında ( $n=18$ ) Enterobactericea cinsi bakteri saptanmış olup 6 (%33.3) tanesinde ESBL(+) olduğu, 1 yıllık izlem sonunda ise hastaların 20'sinde (%100) Enterobactericea cinsi bakteri ürediği ve %30'unda ( $n=6$ ) ESBL(+) saptandığı belirlendi. Yalnızca antibiyotik profilaksisi alan hastalarda 1 yıllık izlem sonunda ESBL (+) mikroorganizma sıklığında anlamlı oranda azalma olmadığı belirlendi [OR2:1.08 (0.28-4.13),  $p=0.91$ ].
28. Antibiyotik yanı sıra probiyotik profilaksisi başlanan hastaların çalışma öncesi 15'inde (%75) Enterobactericea cinsi bakteri ürediği, 8'inin (%53.3) ESBL(+) olduğu, izlem sonunda 12 hastada Enterobactericea cinsi bakteri saptandığı ve 3'ünde (%25) ESBL(+) bulunduğu görüldü. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen hastalarda ESBL (+) mikroorganizma sıklığında anlamlı oranda azalma olduğu saptandı [OR1: 0.29 (0.16-0.53),  $p=0.014$ ].
29. Antibiyotik profilaksisine ek olarak probiyotik verilen hastalarda izlem öncesi sentetik penisilin direncinin %76.9 ( $n=10$ ), izlem sonunda %30.7 ( $n=4$ ) olduğu görüldü. Probiyotik eklenen hastalarda sentetik penisilin direncinin anlamlı oranda azaldığı saptandı ( $p=0.016$ ).
30. Profilaksiye probiyotik eklenen hasta grubunda üçüncü kuşak sefalosporin direncinin izlem öncesinde %41.1( $n=7$ ) olduğu, izlem sonunda ise

%16.6'ya (n=2) gerilediği gözlemlendi. Antibiyotik profilaksisine probiyotik eklenen hastalarda üçüncü kuşak sefalosporin direncinde anlamlı oranda azalma olduğu saptandı (p=0.03).

## KAYNAKLAR

1. Zaffanello M, Cataldi L, Brugnara M, Franchini M, Bruno C, Fanos V. Hidden high-grade vesicoureteral reflux is the main risk factor for chronic renal damage in children under the age of two years with first urinary tract infection. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43:494-500.
2. Camacho V, Estorch M, Fraga G, Mena E, Fuertes J, Hernández MA, Carrió I. DMSA study performed during febrile urinary tract infection: a predictor of patient outcome? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:862-6.
3. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) *Pediatric Nephrology*, 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2004; 1007-1027.
4. Rubin RH, Cotran RS, Tolkoff-Rubin N. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM (ed) *The Kidney*, 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996;2:1597-1654.
5. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 19;3:CD001534.
6. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, Watt I, Glanville J, Sculpher M, Kleijnen J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2006;10:1-154.
7. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, Hodson EM, Carapetis JR, Cranswick NE, Smith G, Irwig LM, Caldwell PH, Hamilton S, Roy LP. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009 29;361:1748-59.
8. Mori R, Fitzgerald A, Williams C, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Antibiotic prophylaxis for children at risk of developing urinary tract infection: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2009;98:1781-6.



9. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1315-1320.
10. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73:437-43.
11. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 20;275:870-876.
12. McFarland LV, Elmer GW. Biotherapeutic agents: past, present and future. *Microecology Ther* 23:46-73.
13. Kontiokari T, Nuutinen M, Uhari M. Dietary factors affecting susceptibility to urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2004;19:378-383.
14. Mombelli B, Gismondo MR. The use of probiotics in medical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:531-536.
15. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002;82:103-108.
16. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009;168:253-265.
17. Marild S, Hansson S, Jodal U, Oden A, Svedberg K. Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 164-168.
18. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107: 361-7.
19. Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66: 232-4.
20. Slater M, Krug SE. Evaluation of the infant with fever without source: an evidence based approach. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 1999; 17:97-126.

21. Elder JS. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics. 16th edn. Philadelphia: WB Saunders,2000:1621-1636.
22. Twaij M. Urinary tract infection in children: a review of its pathogenesis and risk factors. *J R Soc Health* 2000;120:220-6.
23. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J NMC Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:4.
24. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:924–928.
25. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol* 2009;29:349–359.
26. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary Tract Infections. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (Eds) *Pediatric Nephrology*. Springer, Berlin. 2009;1299-1309.
27. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds) *Clinical Pediatric Nephrology*, 2<sup>th</sup> edition, India, Informa UK Ltd, 2007:553-572.
28. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced Toll like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis*. 2007;196:475-84.
29. Gökçe I, Alpay H, Biyikli N, Ozdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1327–1328.
30. Practice parameter: The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999;103:843–852.

31. Stauffer CM, van der Weg B, Donadini R, Ramelli GP, Marchand S, Bianchetti MG. Familial history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *J Urol*. 2004;171:1663–1665.
32. Mazzola BL, von Vigier RO, Marchand S, Tonz M, Bianchetti MG. Behavioral and functional abnormalities linked with recurrent urinary tract infections in girls. *J Nephrol* 2003;16:133–138.
33. Mingin GC, Hinds A, Nguyen HT, Baskin LS. Children with a febrile urinary tract infection and a negative radiologic workup: factors predictive of recurrence. *Urology* 2004;63:562–565.
34. Linshaw MA. Controversies in childhood urinary tract infections. *World J Urol* 1999;17:383–395.
35. Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. *Pediatr Int* 2002;44:658–662.
36. Gorelick MH, Hoberman A, Kearney D, Wald E, Shaw KN. Validation of a decision rule identifying febrile young girls at high risk for urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care*. 2003;19:162–164.
37. Gorelick MH, Shaw KN. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:386–390.
38. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics*. 1998;102:2.
39. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM, et al. Technical report: diagnosis and management of an initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 2011;128:749.
40. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA*. 2007;298:2895–2904.
41. Snyder JA, Haugen BJ, Buckles EL, Lockatell CV, Johnson DE, Donnenberg MS, Welch RA, Mobley HL. Transcriptome of uropathogenic *Escherichia coli* during urinary tract infection. *Infect Immun* 2004;72:6373–6381.

42. Tullus K, Jacobson SH, Katouli M, Brauner A. Relative importance of eight virulence characteristics of pyelonephritogenic *Escherichia coli* strains assessed by multivariate statistical analysis. *J Urol* 1991;146:1153–1155.
43. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002;4:257–271.
44. Wu XR, Sun TT, Medina JJ. In vitro binding of type 1- fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9630–9635.
45. Chromek M, Brauner A. Antimicrobial mechanisms of the urinary tract. *J Mol Med* 2008;86:37–47.
46. Bergsten G, Wullt B, Schembri MA, Leijonhufvud I, Svanborg C. Do type 1 fimbriae promote inflammation in the human urinary tract? *Cell Microbiol* 2007;9:1766–1781.
47. Allison C, Emody L, Coleman N, Hughes C. The role of swarm cell differentiation and multicellular migration in the uropathogenicity of *Proteus mirabilis*. *J Infect Dis* 1994;169:1155–1158.
48. Jacobson SH, Tullus K, Wretling B, Brauner A. Aerobactin-mediated uptake of iron by strains of *Escherichia coli* causing acute pyelonephritis and bacteraemia. *J Infect* 1998;16:147–152.
49. Jones BD, Lockett CV, Johnson DE, Warren JW, Mobley HL. Construction of a urease-negative mutant of *Proteus mirabilis*: analysis of virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 1990;58:1120–1123.
50. Bahrani-Mougeot FK, Buckles EL, Lockett CV, Hebel JR, Johnson DE, Tang CM, Donnenberg MS. Type 1 fimbriae and extracellular polysaccharides are preeminent uropathogenic *Escherichia coli* virulence determinants in the murine urinary tract. *Mol Microbiol* 2002;45:1079–1093.
51. Cross AS, Gemski P, Sadoff JC, Orskov F, Orskov I. The importance of the K1 capsule in invasive infections caused by *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1984;149:184–193.

52. Justice SS, Hung C, Theriot JA, Fletcher DA, Anderson GG, Footer MJ, Hultgren SJ. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1333–1338.
53. Mysorekar Iu, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:14170–14175.
54. Alexander C, Rietschel ET. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. *J Endotoxin Res* 2001;7:167–202.
55. Heimer SR, Rasko DA, Lockatell CV, Johnson DE, Mobley HL. Autotransporter genes *pic* and *tsh* are associated with *Escherichia coli* strains that cause acute pyelonephritis and are expressed during urinary tract infection. *Infect Immun* 2004;72:593–597.
56. Jost SP, Gosling JA, Dixon JS. The morphology of normal human bladder urothelium. *J Anat* 1989;167:103–115.
57. Bailie M: Rapid screening and diagnosis of UTI. *Contemp Pediatr* 1986;3:33-41.
59. Spencer JR, Schaeffer AJ. Pediatric urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1986;13:661–672.
58. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004;364:1720–1722.
59. Bakker E, van Gool J, van Sprundel M, van der Auwera JC, Wyndaele JJ. Risk factors for recurrent urinary tract infection in 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Eur J Pediatr* 2004;163:234–238.
60. Gordon DM, Riley MA. A theoretical and experimental analysis of bacterial growth in the bladder. *Mol Microbiol* 1992;6:555–562.
61. Schenk EA, Schwartz RH, Lewis RA. Tamm–Horsfall mucoprotein. I. Localization in the kidney. *Lab Invest* 1971;25:92–95.

62. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, Glaister D, Aggarwal BB, Chen EY, Goeddel DV Identification of human uromodulin as the Tamm–Horsfall urinary glycoprotein. *Science* 1987; 236:83–88.
63. Orskov I, Ferencz A, Orskov F. Tamm–Horsfall protein or uromucoid is the normal urinary slime that traps type 1 fimbriated *Escherichia coli*. *Lancet* 1980;1:887.
64. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm–Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001;276:9924–9930.
65. Stein P, Rajasekaran M, Parsons CL. Tamm–Horsfall protein protects urothelial permeability barrier. *Urology* 2005;66:903–907.
66. Hamburger AE, Bjorkman PJ, Herr AB. Structural insights into antibody-mediated mucosal immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;308:173–204.
67. James-Ellison MY, Roberts R, Verrier-Jones K, Williams JD, Topley N. Mucosal immunity in the urinary tract: changes in sIgA, FSC and total IgA with age and in urinary tract infection. *Clin Nephrol* 1997;48:69–78.
68. Marild S, Hansson S, Jodal U, Oden A, Svedberg K. Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr* 2004;93:164–168.
69. Abrink M, Larsson E, Gobl A, Hellman L. Expression of lactoferrin in the kidney: implications for innate immunity and iron metabolism. *Kidney Int* 2000;57:2004–2010.
70. Bellamy W, Takase M, Wakabayashi H, Kawase K, Tomita M. Antibacterial spectrum of lactoferricin B, a potent bactericidal peptide derived from the N-terminal region of bovine lactoferrin. *J Appl Bacteriol* 1992;73:472–479.
71. Singh PK, Parsek MR, Greenberg EP, Welsh MJ. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature* 2002;417:552–555.
72. Lehmann J, Retz M, Harder J, Krams M, Kellner U, Hartmann J, Hohgrawe K, Raffenberg U, Gerber M, Loch T, Weichert-Jacobsen K, Stockle M. Expression

- of human beta defensins 1 and 2 in kidneys with chronic bacterial infection. *BMC Infect Dis* 2002;2:20.
73. Storm DW, Patel AS, Koff SA, Justice SS. Novel management of urinary tract infections. *Curr Opin Urol* 2011;21:328–333.
74. Chromek M, Slamova Z, Bergman P, Kovacs L, Podracka L, Ehren I, Hokfelt T, Gudmundsson GH, Gallo RL, Agerberth B, Brauner A. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006;12:636–641.
75. Poljakovic M, Svensson ML, Svanborg C, Johansson K, Larsson B, Persson K. Escherichia coli-induced inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase expression in the Mouse bladder and kidney. *Kidney Int* 2001;59:893–904.
76. Khalil A, Brauner A, Bakhiet M, Burman LG, Jaremko G, Wretling B, Tullus K. Cytokine gene expression during experimental Escherichia coli pyelonephritis in mice. *J Urol* 1997;158:1576–1580.
77. Frendeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med* 2000;192:881–890.
78. Lee WL, Harrison RE, Grinstein S. Phagocytosis by neutrophils. *Microbes Infect* 2003;5:1299–1306.
79. Backhed F, Soderhall M, Ekman P, Normark S, Richter-Dahlfors A. Induction of innate immune responses by Escherichia coli and purified lipopolysaccharide correlate with organ- and cell-specific expression of Toll-like receptors within the human urinary tract. *Cell Microbiol* 2001;3:153–158.
80. Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun* 2004;72:3179–3186.
81. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1043-1053.

82. Cendron M. Reflux nephropathy. *J Pediatr Urol* 2008;4:414–421.
83. Wennerström M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16–26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens*. 2000;18:485–491.
84. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*. 1989; 299:703–706.
85. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, Van Duijn CM, Wittteman JCM. ACE polymorphisms. *Circ Res* 2006;98:1123–1133.
86. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I converting enzyme gene. *J Biol Chem* 1991;266:15377–15383.
87. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343–1346.
88. Mizuiri S, Hemmi H, Kumanomidou H, Iwamoto M, Miyagi M, Sakai K, Aikawa A, Ohara T, Yamada K, Shimatake H, Hasegawa A. Angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genotype and renal ACE gene expression. *Kidney Int* 2001;60:1124–1130.
89. Ozen S, Alikasifoglu M, Saatci U, Bakkaloglu A, Besbas N, Kara N, Kocak H, Erbas B, Unsal I, Tuncbilek E. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 1999;34:140–145.
90. Erdogan H, Mir S, Serdaroglu E, Berdeli A, Aksu N. Is ACE gene polymorphism a risk factor for renal scarring with low grade reflux? *Pediatr Nephrol* 2004;19:734–737.
91. Kostic M, Stankovic A, Zivkovic M, Peco-Antic A, Jovanovic O, Alavantic D, Kruscic D. ACE and AT1 receptor gene polymorphisms and renal scarring in urinary bladder dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2004;19:853–857.



92. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Carvajal G, Edigo J. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:16–20.
93. Chromek M, Tullus K, Lundahl J, Brauner A. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 activates normal human granulocytes, protects them from apoptosis, and blocks their transmigration during inflammation. *Infect Immun* 2004;72:82–88.
94. Sharma K, Ziyadeh FN. The emerging role of transforming growth factor-beta in kidney diseases. *Am J Physiol* 1994;266:829–842.
95. Ataei N, Madani A, Habibi R, Khorasani M. Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1439–1444.
96. Martinelli J, Claesson I, Lidin-Janson G, Jodal U. Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13–38 years. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:131–136.
97. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975;4:65–72.
98. Smellie JM, Ransley PG, Normand IC, Prescod N, Edwards D. Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J* 1985;290:1957–1960.
99. Pylkkanen J, Vilska J, Koskimies O. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:879–883.
100. Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM. Acquired renal scars in children. *J Urol* 1983;129:1190–1194.
101. Jantunen ME, Siitonen A, Koskimies O, Wikstrom S, Karkkainen U, Salo E, Saxen H. 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.

102. Wullt B, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Karpman D, Leijonhufvud I, Lundstedt AC, Samuelsson P, Samuelsson M, Svensson ML, Svanborg C. The host response to urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:279–301.
103. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol Suppl* 1975;13:1–26.
104. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res* 1975;3:105–109.
105. Roberts JA, Domingue GJ, Martin LN, Kim JC. Immunology of pyelonephritis in the primate model: live versus heat-killed bacteria. *Kidney Int* 1981;19:297–305.
106. Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol* 1992;148:1733–1734.
107. Karlen J, Linne T, Wikstad I, Aperia A. Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol* 1996;10:705–708.
108. Goonasekera CD, Dillon MJ. Hypertension in reflux nephropathy. *BJU Int* 1999;83:1–12.
109. Matsuoka H, Oshima K, Sakamoto K, Taguchi T, Takebayashi S. Renal pathology in patients with reflux nephropathy. The turning point in irreversible renal disease. *Eur Urol* 1995;26: 153–159.
110. Akaoka K, White RH, Raafat F. Glomerular morphometry in childhood reflux nephropathy, emphasizing the capillary changes. *Kidney Int* 1995;47:1108–1114.
111. Stork JE. Urinary tract infection in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1987; 2:115–134.
112. Zelikovic I, Adelman RD, Nancarrow PA. Urinary tract infections in children. An update. *West J Med* 1992;157:554-561.

113. Dick PT, Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: a systematic overview. *J Pediatr* 1996;128:15–22.
114. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997;349:17–19.
115. Ransley PG, Risdon RA. Papillary morphology in infants and young children. *Urol Res* 1975;3:111–113.
116. Verber IG, Meller ST. Serial 99 m dimercaptosuccinic acid (DMSA) scans after urinary infections presenting before the age of 5 years. *Arch Dis Child* 1989;64:1533–1537.
117. Wirkstad I, Mannery L, Karisson A. A 99 m technetium dimercaptosuccinic acid scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis in rats. *Pediatr Nephrol* 1990;4:331–334.
118. Risdon RA, Godley ML, Gordon I, Ransley PG. Renal pathology and the 99 m Tc-DMSA image before and after treatment of the evolving pyelonephritic scar: an experimental study. *J Urol* 1994;152:1260–1266.
119. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Judal U, Sixt R. Early 99 m Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in symptomatic first-time urinary tract infection. *Acta Pediatr* 1996;85:430–436.
120. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;335:395-7.
121. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:3772.
122. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on quality improvement. Subcommittee on urinary tract infection. *Pediatrics* 1999;103:843-852.

123. Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1974;1-20.
124. Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int* 1996;50:312-329.
125. Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG, Majd M, Gonzales EC, Patel KM. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. *J Pediatr* 1995;127:368-372.
126. Craig JC. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14:309-13.
127. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:69-72.
128. Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ.* 2000;163:523-9.
129. Jodal U, Winberg J. Pyelonephritis. Report of the 4th International Symposium, Goteborg, Sweden 1986. *Pediatr Nephrol.* 1987;1:248-52.
130. Ragnarsdóttir B, Fischer H, Godaly G, Grönberg-Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D, Lundstedt AC, Lutay N, Rämisch S, Svensson ML, Wullt B, Yadav M, Svanborg C. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:12-20.
131. Mak RH, Kuo HJ. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18:148-52.
132. Frendeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med.* 2000 18;192:881-90.

133. Webb NJ, Brenchley PE. Cytokines and cell adhesion molecules in the inflammatory response during acute pyelonephritis. *Nephron Exp Nephrol.* 2004;96:1-6.
134. Lundstedt AC, McCarthy S, Gustafsson MC, Godaly G, Jodal U, Karpman D, Leijonhufvud I, Lindén C, Martinell J, Ragnarsdottir B, Samuelsson M, Truedsson L, Andersson B, Svanborg C. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. *PLoS One.* 2007;2:825.
135. Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, Stapleton AE, Janer M, Aderem A, Stamm WE, Zhao LP, Hooton TM. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One.* 2009;4:5990.
136. Kunin CM: *Detection, Prevention and Management of Urinary Tract Infections*, 4th Ed. Philadelphia, Pa, Lea & Febiger, 1987.
137. Stull TL, LiPuma JJ. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *Med Clin North Am* 1991;75:287–297.
138. Bailie M: Rapid screening and diagnosis of UTI. *Contemp Pediatr* 1986: 3:33-41.
139. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1002–1006.
140. Ogra PL, Faden HS: Urinary tract infections in childhood: An update. *J Pediatr* 1985;106:1023-1029.
141. Ahmed M, Eggleston D, Kapur G, Jain A, Valentini RP, Mattoo TK. Dimercaptosuccinic acid (DMSA) renal scan in the evaluation of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23:435–438.
142. Aronson AS, Gustafson B, Svenningsen NW: Combined suprapubic aspiration and clean-voided urine examination in infants and children. *Acta Paediatr Scand* 1973: 62:396-400.

143. Hellerstein S. Recurrent urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis* 1982;1:271–281.
144. Lohr JA: Use of routine urinalysis in making a presumptive diagnosis of urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:646-650.
145. Barlett RC, O'Neill D, McLaughlin JC: Detection of bacteriuria by leukocyte esterase, nitrite and the automicrobic system. *Am J Clin Pathol* 1984; 82:683-687.
146. Shaw RN, Hexter D, McGowan KL, Schwartz JS: Clinical evaluation of a rapid screening test for urinary tract infections in children. *J Pediatr* 1991; 118:733-736.
147. Quigley R. Diagnosis of urinary tract infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:194–198.
148. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2006 Annual Report: Renal Transplantation, Dialysis, Chronic Renal Insufficiency.
149. Krepler P. The incidence of radiologically detectable changes in children with urinary infections and in controls: a systematic investigation and statistical evaluation. *Z Kinderheilkd* 1968;104:103-114.
150. Starer F. The radiological investigation of urinary infections in children. *Postgrad Med J* 1970;46:11-18.
151. Lavocat MP, Granjon D, Allard D, Gay C, Freycon MT, Dubois F. Imaging of pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 1997;27:159–165.
152. Piepsz A, Blafox MD, Gordon I, Granerus G, Majd M, O'Reilly P, Rosenberg AR, Rossleigh MA, Sixt R. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. Scientific committee on radionuclides in nephrourology. *Semin Nucl Med* 1999;29:160–174.
153. Basiratnia M, Nochi AH, Lofti M, Alavi MS. Power Doppler sonographic evaluation of acute childhood pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1854–1857.

154. Arnold AJ, Brownless SM, Carty HM, Rickwood AM. Detection of renal scarring by DMSA scanning-an experimental study. *J Pediatr Surg* 1990;25:391–393.
155. Craig JC, Wheeler DM, Irwig L, Howman-Giles RB. How accurate is dimercaptosuccinic acid scintigraphy for the diagnosis of acute pyelonephritis? A meta-analysis of experimental studies. *J Nucl Med* 2000;41:986–993.
156. Andrich MP, Majd M. Diagnostic imaging in the evaluation of the first urinary tract infection in infants and young children. *Pediatrics* 1992;90:436–441.
157. Linshaw MA. Controversies in childhood urinary tract infections. *World J Urol* 1999;17:383–395.
158. Ditchfield MR, Summerville D, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R, Nolan TM, de Campo JF. Time course of transient cortical scintigraphic defects associated with acute pyelonephritis. *Pediatr Radiol* 2002;32:849–852.
159. The University of York Centre for Reviews and Dissemination Diagnosing urinary tract infection (UTI) in the under fives. *Eff Health Care* 2004;8:1–12.
160. Baumer JH, Jones RW. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92: 189-192.
161. Marks S, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol* 2008;23:9–17.
162. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, Konstantopoulos A, Sinaniotis K. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007;120:922–928.
163. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2011 ;26:1967-76.
164. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 2000 ;105:141.

165. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, Johnson J, Noreddin A, Low DE, Karlowsky JA, Hoban DJ. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:468–475.
166. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Palatnik LP, Johnson J, Noreddin A, Harding GK, Nicolle LE, Hoban DJ. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:380–388.
167. Fabre R, Merens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, Tardif D, Cavallo JD, Ternois I. Susceptibility to antibiotics of *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Méd Mal Infect* 2010;40:555–559.
168. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, Finch SA, Wasserman RC. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA*. 2004 10;291:1203-12.
169. Hsiao AL, Chen L, Baker D. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57–180 day old infants. *Pediatrics* 2006;117: 1695–701.
170. Navarro M, Espinosa L, de las Heras JA, García Meseguer MC, Peña MA, Larrauri M. Symptomatic urinary infection in infants less than 4 months old: outcome in 129 cases. *An. Esp. Pediatr.* 1984; 21: 564–72.
171. Williams GJ, Hodson EH, Isaacs D, Craig JC. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:296-301.
172. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary Tract Infection in Children. London. NIC, 2007. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2007;92:189-92.
173. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol* 2009;29:349–359.



174. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 1:CD003966.
175. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, Hodson EM, Carapetis JR, Cranswick NE, Smith G, Irwig LM, Caldwell PH, Hamilton S, Roy LP. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1748–59.
176. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121:1489–94.
177. Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother* 2000;12:115–123.
178. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1987;1:647–656.
179. Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001534.
180. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol* 2010;184:286–291.
181. Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. Swedish medical research council. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:87–89.
182. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Synder HM, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V. Pediatric

- Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157:1846–1851.
183. Shakil A, Reed L, Wilder L, Strand WR. Clinical inquiries. Do antibiotics prevent recurrent UTI in children with anatomic abnormalities? *J Fam Pract* 2004;53:498–500.
  184. Cooper CS, Chung BI, Kirsch AJ, Canning DA, Snyder HM. The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000;163:269–273.
  185. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001;73:437–443.
  186. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, Thornton G, Morrissey D, O'Halloran S, Feeney M, Flynn S, Fitzgerald G, Daly C, Kiely B, O'Sullivan GC, Shanahan F, Collins JK. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr* 2001;73:386–392.
  187. Coşkun T. Pre-, pro- ve sinbiyotikler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004; 26: 151-198.
  188. Marteau P, Cuillerier E, Meance S, et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 587-593.
  189. Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009;136: 2015-2031.
  190. Sonnenburg JL, Chen CT, Gordon JI. Genomic and metabolic studies of the impact of probiotics on a model gut symbiont and host. *PLoS Biol* 2006; 4: 413.
  191. Saarela M, Lähteenmäki L, Crittenden R, Salminen S, Mattila-Sandholm T. Gut bacteria and health foods--the European perspective. *J Food Microbiol* 2002;15;78:99-117.
  192. Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Winjkooop I, et al. Immunity and probiotics. *Immunol Today* 1999; 20: 387-390.

193. Czerucka D, Dahan S, Mograbi B, Rossi B, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Infect Immun* 2000;68:5998–6004.
194. Qamar A, Aboudola S, Warny M, Michetti P, Pothoulakis C, Lamont T, Kelly C. *Saccharomyces boulardii* stimulates intestinal immunoglobulin A immune response to *Clostridium difficile* toxin A in mice. *Infect Immun* 2001;69:2762–2765.
195. Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, van den Bogaard A, Russel M, Stockbrugger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003;239:15–23.
196. Dahan S, Dalmaso G, Imbert V, Peyron JF, Rampal P, Czerucka D. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003;71:766–773.
197. Rodrigues AC, Cara DC, Fretez SH, Cunha FQ, Vieira EC, Nicoli JR, Vieira LQ. *Saccharomyces boulardii* stimulates sIgA production and the phagocytic system of gnotobiotic mice. *J Appl Microbiol* 2000;89:404–414.
198. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect* 2002;4:319–324.
199. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998;339:1085–1086.
200. Burkhardt O, Kohnlein T, Pletz M, Welte T. *Saccharomyces boulardii* induced sepsis: successful therapy with voriconazole after treatment failure with fluconazole. *Scand J Infect Dis* 2005;37:69–71.
201. Lettgen B. Prevention of recurrent urinary tract infection in female children. *Curr Ther Res* 1996;59:562–565.
202. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child* 2003;88:444–445.

203. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk and live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United States and World Health Organization Expert Consultation Report.
204. Reid G. The importance of guidelines in the development and application of probiotics. *Curr Pharm Des* 2005;11:11–16.
205. Reddy PP, Redman JF. The management of childhood urinary tract infections. *J Arkansas Med Soc* 2002; 99:156–158.
206. Lindert KA, Shortliffe LM. Evaluation and management of pediatric urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999;26:719–728.
207. Ross JH, Kay R. Pediatric urinary tract infection and reflux. *Am Fam Physician* 1999;59:1472–1478.
208. Ahmed SM, Swedlund SK. Evaluation and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician* 1998;57:1573–1580.
209. Grmek M, Fettich J. The importance of follow-up of children with vesicoureteral reflux grade 1. *Acta Paediatr* 2003;92:435–438.
210. Schlager TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. *Paediatr Drugs*. 2001;3:219-27.
211. Ipek IO, Bozaykut A, Arman DC, Sezer RG.. Antimicrobial resistance patterns of uropathogens among children in Istanbul, Turkey. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42:355-62.
212. Yildiz B, Kural N, Durmaz G, Yazar C, Ak I, Akcar N. Antibiotic resistance in children with complicated urinary tract infection. *Saudi Med J*. 2007;28:1850-4.
213. Larcombe J. Urinary Tract Infection in Children. *Am Fam Physician* 2010;82:1252-1254.
214. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) *Pediatric Nephrology*, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. 2004;1007-1027.

215. Rubin H, Cotran RS, Tolkoff-Rubin N. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. In: Brenner BM (ed) *The kidney*, 5th edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996;2:1597-1654.
216. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*.2006 ;21:1131-7.
217. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. 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.
218. Tullus K. What do the latest guidelines tell us about UTIs in children under 2 years of age. *Pediatr Nephrol* 2012;27:509-11.
219. Wong SN, Tse NK, Lee KP, Yuen SF, Leung LC, Pau BC, Chan WK, Lee KW, Cheung HM, Chim S, Yip CM. Evaluating different imaging strategies in children after first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:2083–2091.
220. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol* 1992; 148:1726–1732.
221. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Karabel M, Karabel D, Odemis E, Uz E. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000–2006. *Int Urol Nephrol* 2009;41:953-7.
222. Goldraich NP, Manfroi A: Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol* 2002;17:173–176.
223. Wolff O, Maclennan C. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the appropriate empiric antimicrobial agent therapy in uncomplicated urinary tract infections in children in developing countries? *J Trop Pediatr* 2007; 53: 150–152.

224. Erb A, Stürmer T, Marre R, Brenner H: Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 83–90.
225. Guidoni EB, Berezin EN, Nigro S, Santiago NA, Benini V, Toporovski J: Antibiotic resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infections. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 321–323.
226. Adjei O, Opoku C. Urinary tract infections in African infants. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:32–34.
227. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child* 2003;88:444–445.
228. Prais D, Straussberg R et al. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003;88:215–218.
229. Haller M, Brandis M, Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:982–986.
230. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Karabel M, Karabel D, Odemis E, Uz E. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000–2006. *Int Urol Nephrol* 2009;41:953–957.
231. Ginsburg CM, McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*. 1982;69:409-412.
232. Gupta K: Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 243–259.
233. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159: 924 –928.
234. Amanda A. Paschke, Theoklis Zaoutis, Patrick H. Conway, Dawei Xie and Ron Keren. Previous Antimicrobial Exposure Is Associated With Drug-Resistant Urinary Tract Infections in Children. *Pediatrics* 2010;125:664–672.

235. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic Resistance Patterns in Children Hospitalized for Urinary Tract Infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:924-928.
236. Bitsori M, Maraki S, Kalmanti M, Galanakis E. Resistance against broad-spectrum  $\beta$ -lactams among uropathogens in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2381–2386.
237. Knothe H, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11:315–317.
238. Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:875–887.
239. Williams G, Craig JC. Prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:72-6.
240. Reid G, Kim SO, Kohler G. Selection, testing and understanding probiotic microbes. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;46:149-57.
241. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol* 2006;24:28–32.
242. Akil I, Yilmaz O, Kurutepe S, Degerli K, Kavukcu S. Influence of oral intake of *Saccharomyces boulardii* on *Escherichia coli* in enteric flora *Pediatr Nephrol* 2006;21: 807–810.
243. Olivares M, Paz Diaz-Ropero M, Gomez N, Sierra S, Lara-Villoslada F, Martin R, Miguel Rodriguez J & Xaus J. Dietary deprivation of fermented foods causes a fall in innate immune response. Lactic acid bacteria can counteract the immunological effect of this deprivation. *J Dairy Res* 2006;73: 492–498.
244. Olivares M, Diaz-Ropero MP, Gomez N, Lara-Villoslada F, Sierra S, Maldonado JA, Martin R, Rodriguez JM & Xaus J. The consumption of two new probiotic strains, *Lactobacillus gasseri* CECT 5714 and *Lactobacillus*

- coryniformis CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. *Int Microbiol* 2006;9:47–52.
245. Mondel M, Schroeder BO, Zimmermann K, Huber H, Nuding S, Beisner J, Fellermann K, Stange EF, and Wehkamp J. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human beta-defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunol* 2009;2: 166-172.
246. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1315–1320.
247. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect* 2002;4:319–324.
248. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998;339:1085–1086.
249. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002;82:103–108.
250. Gerasimov SV. Probiotic prophylaxis in pediatric recurrent urinary tract infections. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:95-98.
251. Freundus, B., Godaly, G., Hang, L., Karpman, D., Lundstedt, A.C. and Svanborg, C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *Journal of Experimental Medicine* 2000;192: 881-890.
252. Karlsson, M., Scherbak, N., Reid, G. and Jass, J. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 enhances NF-kappaB activation in *Escherichia coli* stimulated urinary bladder cells through TLR4. *BMC Microbiology* 2012; 12: 15.



