

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

**TEKRARLAYAN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA
ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ebru UÇAR ÇAVUŞOĞLU

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Bünyamin DİKİCİ

DÜZCE - 2010

TEŞEKKÜR

Hastanemizde gerekli eğitim ve çalışma ortamını bize sağlayan başhekimimiz ve tez hocam Sn. Prof. Dr. Bünyamin Dikici başta olmak üzere,

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşarak, iyi birer hekim olmamız yolunda gayret ve çabalarını esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Kenan Kocabay'a, Sn. Prof. Dr. Dursun Ali Şenses'e, Sn. Prof. Dr. İlknur Arslanoğlu'na, Sn. Doç. Dr. Taner Yavuz'a ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Hakan Uzun'a,

Yalnızca tez çalışmalarım sırasında değil, tüm eğitim sürecimde de desteklerini eksik etmeyen Mikrobiyoloji, Biyokimya, Radyoloji ve Nükleer Tıp A.D. öğretim üyeleri ve tüm çalışanlarına,

Tezimin istatistiksel çalışmalarına yön veren ve samimiyetini hiç esirgemeyen hocam Sn. Doç. Dr. Handan Ankaralı'ya,

İyi ve zor günleri birlikte göğüslediğimiz, tüm asistan ve hemşire arkadaşlarım ve çocuk kliniğinin tüm çalışanlarına,

Ve hayatta attığım her adımda yalnızca arkamda değil her zaman yanımda da olan, bana varlıklarını ve sıcaklıklarını hep hissettiren, benim için yapamayacakları hiçbir şey olmadığını bildiğim anneciğim ve babacığma,

Çalışmam konusunda beni hep destekleyen, moral ve motivasyon kaynağım sevgili eşime,

Son olarak da bu zorlu süreçte annesinden feragat etme fedakarlığında bulunan biriciğim, oğlum Yalın'a ve ismini saymadığım herkese teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ebru UÇAR ÇAVUŞOĞLU

KISALTMALAR

ÜSE:	Üriner sistem enfeksiyonu
VUR:	Vezikoüreteral reflü
ABÜ:	Aseptomatik bakteriüri
CRP:	C reaktif protein
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
APN:	Akut pyelonefrit
Tbc:	Tüberküloz
SPA:	Suprapubik aspirasyon
cfu/ml:	Colony forming units/ml
DÜSG:	Direkt üriner sistem grafisi
USG:	Ultrasonografi
İVP:	İntravenöz pyelografi
VSUG:	Voiding sistoüretrogram
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MR:	Manyetik rezonans
DMSA:	Dimerkaptosüksinik asid
DTPA:	Dietiltriaminopenoasetik asid
MAG-3:	Merkaptoasetil-triglisin
GFR:	Glomerül filtrasyon hızı
PUV:	Posteroüretal valv
KBY:	Kronik böbrek yetersizliği
DM:	Diyabetes Mellitus
AMP:	Ampisilin
AM:	Amoksisilin
SAM:	Sulbaktam-ampisilin
AMC:	Amoksisilin-klavulanik asit
CRO:	Seftriakson
CTX:	Sefotaksim
CXM:	Sefuroksim
CFM:	Sefepim
SCF:	Sulbaktam-sefoperazon
CAZ:	Seftazidim
AK:	Amikasin
CN:	Gentamisin
PİP:	Piperasilin
PİP-TZ:	Piperasilin-Tazobaktam
İMP:	İmipenem
SXT:	Trimetoprim-Sülfametoksazol
CİP:	Siprofloksasin

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. TANIMLAMALAR	3
B. PEDIATRİDE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ ÖNEMİ	4
C. EPİDEMİYOLOJİ	4
D. ETİYOLOJİ	5
E. PATOGENEZ	6
F. KLİNİK	16
G. TANI VE DEĞERLENDİRME	22
H. TEDAVİ	35
I. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLU HASTANIN İZLEMİ	42
İ. KOMPLİKASYONLAR	42
III. GEREÇ VE YÖNTEM	45
IV. BULGULAR	47
V. TARTIŞMA	59
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
VII. ÖZET	73
VIII. SUMMARY	74
IX. KAYNAKLAR	75

I. GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), üriner sistemin çeşitli kısımlarını ilgilendiren, bakteriüri ile karakterize klinik ve patolojik durumları yansıtır. Çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyon grubudur (1).

Tekrarlayan ÜSE ise ilk enfeksiyon atağını takip eden 6 ay ile 1 yıllık süreç içerisinde enfeksiyonun yinelemesi durumudur (2).

İlk ÜSE atağında da, tekrarlayan enfeksiyonlarda da en sık etken gram negatif enterik bakteri olan E.koli'dir (3,4). Dünyanın bir çok yerinde yapılan çalışmalarda da bu doğrulanmıştır. Bunun dışında diğer bakteriler, virüsler ve mantarlar da ÜSE nedeni olabilirler (5,6,7).

ÜSE, yenidoğan dönemi dışında her dönemde kız çocuklarında erkek çocuklarına göre daha sık görülür (8).

Çocukluk çağı ÜSE'leri akut veya tekrarlayıcı, üst veya alt ÜSE ya da komplike ya da komplike olmayan ÜSE şeklinde sınıflandırılabilir (9). Tedavi hastanın yaşına, kliniğine, alt veya üst ÜSE şeklinde oluşuna ve komplike ya da komplike olmayan ÜSE oluşuna göre yönlendirilir.

Zamanında teşhis edilip tedavi edilmezse geri dönüşümsüz renal skarlaşma ile kronik böbrek yetersizliğine yol açabileceğinden, ÜSE varlığında yapılması gerekenler enfeksiyonu tedavi etmek, tekrarları önlemek, altta yatan anatomik ve fonksiyonel bozuklukları tedavi etmek suretiyle renal skar oluşumunu ve skarın uzun süreli sonuçlarını önlemektir (1). Ülkemizde çocukluk çağı hipertansiyonu ve kronik böbrek yetersizliğinin en önemli sebebinin vezikoureteral reflü (VUR) zemininde gelişen ÜSE'ler olduğu unutulmamalıdır (10)

Kesin tanı idrar kültürü ile konur. Bazen idrar kültürü sonucu beklenmeden en olası ÜSE etken olan bakterilere etkin antibiyotiklerle ampirik tedaviye başlamak zorunda kalınabilir. Bu da bakteriyel direnç gelişimine katkıda bulunan bir faktör olmaktadır, dolayısıyla da ileride yaşanabilecek tedavi başarısızlıklarına yol açabilir.

Bu nedenle her bölgede periyodik olarak direnç çalışmaları yapılmalı ve tedaviler bu çalışmalarda çıkan sonuçlara göre yönlendirilmelidir. Bölgesel farklılıklar nedeniyle uluslararası çalışmaların bu konuda yol göstericiliği yetersiz olabilir (11). Yerel veriler bu konuda daha önemli hale gelmektedir.

II. GENEL BİLGİLER

A. TANIMLAMALAR (12):

Üriner Sistem Enfeksiyonu (ÜSE): Piyüri ve klinik semptomlar eşliğinde böbrekte, toplayıcı sistemde ve/veya mesanede bakteri bulunmasıdır.

Anlamlı Bakteriüri: Orta akım idrar örneği alınarak yapılan idrar kültüründe 100.000cfu/ml ve üzeri üreme, anlamlı bakteriüri olarak adlandırılır (1).

Semptomatik Üriner Sistem Enfeksiyonu: İdrar örneğinde bakteri bulunan hastada ağrılı, sık sık ve zorlanarak idrar yapma ve/veya ateş, karın ağrısı gibi sistemik belirtilerin bulunmasıdır. Alt (sistit, uretrit) ve üst (pyelit, pyelonefrit) üriner sistem enfeksiyonu olmak üzere iki alt başlığa ayrılır. Alt üriner sistem enfeksiyonlarında akut işeme semptomları majör semptom iken üst üriner sistem enfeksiyonlarında ateş ve diğer sistemik belirtiler majör semptomları oluşturur.

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu: Altta yatan nörolojik ya da anatomik bir sorunun olduğu üriner sistemin enfeksiyonudur.

Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonu: Nörolojik ya da anatomik olarak normal olan üriner sistemin enfeksiyonuna denir.

Steril Piyüri: Belirgin piyüri ile birlikte idrar kültüründe bakteri üretilmemesidir.

Asemptomatik Bakteriüri (ABÜ): Herhangi bir semptom olmayan çocuklarda sağlık taramalarında idrarda rastlantısal olarak bakteri bulunmasıdır.

Akut Üretral Sendrom: Anlamlı bakteriüri olmaksızın dizüri, sık ve ani idrara çıkma isteğiyle giden klinik durumdur.

Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu: İlk enfeksiyondan altı ay ile bir yıllık bir süre içerisinde enfeksiyonun tekrarlanması durumudur.

B. PEDIATRİDE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ ÖNEMİ:

ÜSE çocukluk çağında sık (%20) görülen enfeksiyonlardan biridir. Üriner sistemdeki anatomik ve fonksiyonel bir anormalliğin göstergesi olabilir. ÜSE derhal ve uygun şekilde tedavi edilmezse geri dönüşümsüz renal skarlaşma ile kronik böbrek yetersizliğine (KBY) neden olabilir (13). Ülkemizde son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedenini kronik pyelonefrit vakaları oluşturmaktadır (10,13,14.).

C. EPİDEMİYOLOJİ:

Çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık karşılaşılan enfeksiyonlar ÜSE'lerdir (5). Her zaman tipik belirti vermedikleri için kesin sıklığı saptamak ancak toplum taramaları ile mümkündür. Yenidoğan dönemi dışında ÜSE yaşa bakılmaksızın kızlarda erkeklere göre daha sık görülür. Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda üriner sistemin doğumsal anomalilerinin sıklığının yüksek olması ÜSE riskini de artırır (5). Bir yaş altı çocuklarda ÜSE görülme oranı kızlarda %6,5 iken, erkeklerde %3,3'dür. Bir yaşından sonra ise erkeklerdeki prevalans %1,9'a gerilerken bu oran kızlarda %8,1'e kadar yükselir (15).

ÜSE, erkek çocuklarda hayatın ilk yılında ve pyelonefrit şeklinde, kız çocuklarda ise hayatın ilk yılında pyelonefrit, tuvalet terbiyesinin verildiği ve işeme disfonksiyonlarının başladığı iki-beş yaşlarında sistit şeklinde en sık görülür (16).

Enfeksiyon altı ay ile bir yıl arasında bir kez daha meydana gelirse tekrarlayan enfeksiyondan söz edilir (2). İlk enfeksiyondan sonra erkek çocukların %20-30'unda, kız çocukların %40-60'ında ÜSE'nin tekrarlama riski bulunmaktadır (17). Enfeksiyonun yenidoğan veya erken süt çocukluğu döneminde ortaya çıkması, başta yüksek dereceli VUR olmak üzere böbrek ve idrar yollarında yapısal bozukluklar, işlevsel işeme bozuklukları ve kabızlık olması, idrar yolu kateterizasyonu, enfeksiyonun yetersiz tedavisi, bağışıklık sisteminde bozukluklar gibi çeşitli risk etmenleri çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (18,19).

İlk üriner sistem enfeksiyonlarının %90'undan, tekrarlayan enfeksiyonların ise %75-90'undan E.koli sorumlu olduğu bildirilmektedir (20). Bu hastalar genelde altta yatan üriner sistem patolojisi olan hastalar olduğu için Enterokoklar, Psödomonas,

S.aureus, S.epidermidis, Grup B streptokoklar, H.influenza gibi daha az virülan bakteriler bu hastalarda enfeksiyona yol açabilir (21)

Sünnetsiz erkek çocuklar sünnet olmuşlarla karşılaştırıldığında bunlarda enfeksiyonun 3-7 kat fazla olduğu görülmüştür (22,23).

Aseptomatik bakteriüri sıklığı ise term yenidoğanlarda %1, pretermlerde %3 civarındadır. Bu oran sünnet olmamış erkek çocuklarında sünnet olmuşlara göre %5-20 arasında değişebilir (24). Okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalarda aseptomatik bakteriüri sıklığı kızlarda %2,5 oranında saptanırken, erkek çocuklarda ise aseptomatik bakteriüri hemen hemen hiç görülmemiştir. Altı onsekiz yaş arasında da benzer sonuçlar bulunmuştur. Aseptomatik bakteriüri kız çocuklarında erişkin yaşlarda pyelonefrit görülme sıklığı daha fazladır (25).

D. ETİYOLOJİ:

ÜSE'de en sık etkenler gram negatif enterik bakterileridir. Bunlar arasında birinci sırayı %80-90 ile E.koli alır (serotip 1,2,4,6,7,8,16,18,75,150) (26). Geçirilen ilk enfeksiyonda E.koli'nin etken olma olasılığı çok yüksektir, daha sonraki enfeksiyonlarda bu sıklık giderek azalır. Klebsiella, Proteus, Enterokoklar, Psödomonas, S.albus, S.aureus, S.epidermidis, H.influenza, B grubu streptokoklar ve daha seyrek olarak Sitrobakter, Serratia ve Providensialar ÜSE'ye neden olan diğer bakterilerdir. Virüsler ve mantarlar da ÜSE etkeni olabilirler. (Tablo 2.1, Tablo 2.2) Tüberküloz basilleri de kronik ÜSE'ye, hematüriye ve rutin kültürlerde steril kalan piyüriye neden olabilirler (20).

Tablo 2.1: Üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	Özellik
E.koli	Tüm ÜSE ve nozokomiyal enfeksiyonlar
Grup B streptokoklar	Diyabetiklerde ve yenidoğanlarda
S.epidermidis	Üriner kateterizasyon yapılanlarda
S.aureus	Bakteriyemiye sekonder
Psödomonas	Konjenital veya akkiz anatomik anomalilerde
Adenovirüsler	Epidemik hemorajik sistit
Anaerobik bakteriler	Vezikolik veya vezikovajinal fistüllerde

İdrar kültürlerinde birden fazla etkenin saptanması, özellikle de koloni sayısı fazla değilse (<100.000cfu/ml) kontaminasyonu düşündürür. Ancak kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlarda, yabancı cisim ya da hastaya uygulanan cihazlar nedeniyle oluşan enfeksiyonlarda birden fazla etken bulunabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 2. 2: Üriner sistem patojenleri

A. Bakteriler	
Gram negatif:	E.koli, Klebsiella, Enterobakter, Proteus, anaeroblar (seyrek)
Gram pozitif:	Enterokoklar, Stafilokoklar
B. Nadir Görülen Diğer Mikroorganizmalar	
Virüsler:	Adenovirüs
Mantarlar:	Kandida, Blastomikoz, Koksidioidomikoz
Parazitler:	Ekinokoklar, Şistosoma Mansoni veya Hematobium
Protozoalar:	Trikomonas
Aside dirençli mikroorganizmalar:	M. Tüberkülozis
Protoplastlar	

E. PATOGENEZ:

Mikroorganizmaların üriner sisteme taşınması başlıca dört yolla olur:

1)Asendan Yol: Etken %80-90 E.koli'dir.

2)Hematojen yol: Yenidoğan döneminde ÜSE ile bakteriyeminin sık birlikteliği nedeniyle hematojen yol suçlanmıştır (27). Hematojen yolla ÜSE oluşumunda suçlanan mikroorganizmalar yenidoğanlarda E.koli, yenidoğan döneminden sonra salmonella, stafilokoklar, M.tüberkülozis, kandidalar, virüsler ve şistosomalardır. Ancak ÜSE'nin sünnetsiz erkek çocuklarda sünnetli erkek çocuklarından on kat, kızlardan yirmi kat fazla görülmesi hayatın ilk yılında da asendan yolun daha önemli olduğunu, bakteriyemi ve sepsisin ÜSE'ye sekonder geliştiğini düşündürmektedir (28).

3)Lenfojen yol: Mikroorganizmaların üriner sisteme ulaşmasının diğer bir yolu olduğu düşünülen lenfatik yolun önemine dair yeterli kanıt bulunamamıştır (29,30). Deneysel çalışmalarla, mesane ile böbrek arasında lenfatik kanallar gösterilmiş olup,

özellikle obstrüksiyonlarda asendan enfeksiyonlarla birlikte lenfatik yolun da rol oynayabileceği düşünülmektedir (31,32).

4)Komşuluk yolu: Bağırsak kaynaklı anaerob mikroorganizmalarla olur.

Tablo 2.3: Üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan bakteriler

Gram Negatif	
Çomaklar	E.koli, Sitrobakter, Enterobakter, Gardnerella vaginalis, Klebsiella, Morganella morganii, Proteus, P.aeroginosa, Serratia, Providensia stuartii
Koklar	N.Gonore
Gram Pozitif	
Koklar	S.aureus, S.epidermidis, S.saprofitikus, Strep.F fekalis, Grup D streptokoklar, Grup B streptokoklar, Strep.bovis
Diğer	
	Klamidya trakomatis, Üreoplazma ürealitikum

ÜSE gelişimini etkileyen faktörler iki ana başlık altında sınıflandırılabilir: (Tablo 2.4)

- a) Konağa ait faktörler
 - Konak savunma mekanizmaları
 - Konağa ait predispozan faktörler
- b) Mikroorganizmaya ait faktörler

a) Konağa ait faktörler:

- 1) **Perineal ve üretral faktörler:** Periüretral alan normalde fekal floradan köken alan aerob ve anaerob bakterilerle kolonizedir ve bu sayede patojenik mikroorganizmalara karşı bir defans sistemi oluşturur (33). ÜSE oluşabilmesi için normal floranın bozulması, başta E.koli olmak üzere gram negatif bakterilerle kolonize olması gereklidir.

Periüretral ve üroepitelyal hücrelere bakteriyel temasın gerçekleşmesinde konak reseptör dansite ve afinitesi önemli olup bireyin enfeksiyona duyarlılığını belirler (26,34). Enfeksiyona duyarlılık, antiadezif reseptör moleküllerinin sekresyonuyla ve reseptör ekspresyonundaki bireysel

farklılıklarla değişir. Tip 1 fimbriyalı E.koli'nin mukozal yüzeye bağlanması, Tamm-Horsfall glikoproteinlerine ve sekretuvar IgA'nın terminal mannoz rezidülerine bağlanması ile engellenir (35).

Kızlarda kısa üretra ve üretranın anüse yakınlığı, artmış ÜSE insidansının bir nedenidir (16). ÜSE insidansının sünnetsiz erkek çocuklarda, sünnetli erkeklerden ve kızlardan fazla olması, sünnet ile bakteriyel adherens için gerekli mukozal yüzeyin (prepisyum) çıkarılması ile ÜSE'nin önlenmesi, perineal kolonizasyonun önemini göstermektedir (28). Bu yüzden daha önceleri dini inançlar nedeniyle yalnızca müslüman toplumlarında uygulanan sünnet girişimleri son yıllarda müslüman olmayan toplumlarda da artış göstermektedir.

2) İdrarın özellikleri: İdrar 37°C'de bakteri üremesi için çok uygun bir ortamdır. Mesaneye ulaşabilen mikroorganizmalar bu ortamda kolayca çoğalabilir. Ancak idrarın bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde kişi ÜSE'den korunur. İdrarın pH'sı (<5,5 veya >8), osmolalitesi (<250 veya >600mOsm/kg), içerdiği salgısal IgA, Tamm-Horsfall proteinleri, hippurik asit, oligosakkaritler ve üre bunların başında gelir. Ayrıca idrarın oksijen basıncı mesanede (3,7kPa) ve böbreklerde (7,2kPa) yüksek olduğundan anaerob bakteriler gaitada fazla bulunmasına rağmen nadiren ÜSE'ye neden olurlar (13).

3) Mesanenin defans faktörleri: Konak savunma mekanizmalarının başında mesanenin periyodik ve tam olarak boşalması gelir. Hayvan deneylerinde mesanenin düzenli ve tam olarak boşaltılması ile bakterilerin %99,9'unun uzaklaştırılabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle disfonksiyonel işeme ve tekrarlayan ÜSE arasında ilişki vardır (36).

Benzer şekilde tekrarlayan ÜSE ile kabızlık arasında da belirgin korelasyon vardır. Bu ilişki teorik olarak mesanenin ve mesane boynunun dışkı kütlesi tarafından mekanik olarak baskılanmasından kaynaklanıyor gibi görülse de, asıl nedenin konstipasyonlu çocuklarda aynı zamanda disfonksiyonel işemenin ve mesanenin tam olarak boşaltılamamasının

olduğu daha doğrudur. Hastaların bir kısmında konstipasyon tedavi edildiğçe ÜSE sıklığı da azalmaktadır (37).

Mesaneye ait diğer bir defans faktörü Tamm-Horsfall proteininden oluşan glikokaliks örtüdür. Bu örtü sayesinde mesaneye bakteriyel adherens önlenir (13). Üriner sistemde yapışmayı önleyen başka bir etken de üroepitelyal hücrelerin spontan dökülmesi sonucunda bakterilerin tutundukları yerden ayrılmasıdır (1).

- 4) **Üretere ait özellikler:** Üreter peristaltizmi idrarı mesaneye taşır. Isıya dayanıklı kalsiyum iyonofor geliştiren bakteriler, üreter peristaltizmini azaltarak mikroorganizmanın böbreğe taşınmasını kolaylaştırır (38).
- 5) **Böbreğin özellikleri:** Renal medulla, mikroorganizmanın böbrekte ilk ulaştığı yer olması ve kanlanmanın az olması nedeniyle hipertonik, hiperasidotik ve amonyaktan zengin olması sonucunda kompleman aktivasyonu ve lökosit kemotaksisinin inhibe olması nedeniyle enfeksiyona duyarlı bir ortamdır (1).
- 6) **Anatomik ve fonksiyonel anormallikler:** ÜSE'nin oluşmasında üriner sistemin çeşitli anatomik malformasyonları ve fonksiyonel bozuklukları önemli rol oynar. Bu bozuklukların başında VUR gelmektedir. VUR mesanedeki idrarın üreterlere geri kaçması anlamına gelen radyolojik bir bulgudur.

Sağlıklı bireylerde üreterin mesaneye giriş açısı, yeri ve mesane duvarı içerisindeki uzunluğu pasif bir fizyolojik kapak mekanizması oluşturmaktadır. Bu mekanizma idrarın mesaneye rahatça akmasına izin verirken, işeme sırasında mesane içi basıncın artmasına rağmen idrarın böbreklere doğru kaçışını engellemektedir. Primer ya da sekonder nedenlere bağlı olarak bu koruyucu mekanizmalardan herhangi birisinin bozulması sonucu derecesi birden beşe kadar değişen reflü ortaya çıkmaktadır.

1. **Primer VUR:** Veziköüreteral birleşim bölgesindeki deformite ve malformasyonlar sonucu ortaya çıkan veziköüreteral reflü primer

VUR olarak tanımlanır. Primer VUR'da altta yatan herhangi bir nöromuskuler bozukluk veya obstrüktif hastalık yoktur. Üreterin mesaneye açılmadan önce, submukoza altındaki kısmının kısalığı esas patolojidir. Üreterin distal submukozal uzunluğu reflüyü önlemede önemli bir faktördür. Buradaki kapak mekanizması mesane boşalırken antireflü bir özellik kazanır ancak, submukozal üreter uzunluğu esas önleyici faktör olmaktadır (45).

2. Sekonder VUR: Üreterovezikal anatomi normaldir. Bu gruptaki VUR'lar mesanenin fizyolojik boşaltımını engelleyen ve mesane içi basıncın yükselmesine neden olan nörojenik mesane, disfonksiyonel işeme, mesane boynu obstrüksiyonları, posterior üretral valv, üreterosel, divertikül gibi yapısal ve nörojenik nedenlere bağlıdır (46).

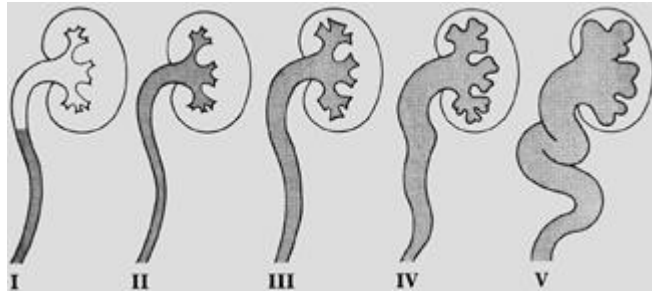
Reflüye sebep olan obstrüktif durumlardan en sık görüleni posterior üretral valvdir. Bu hastalarda valv ablasyonu ve vezikostomi sonrasında reflünün kaybolması reflünün yüksek intravezikal basınçtan kaynaklandığının kanıtıdır. İşeme disfonksiyonları da tedavi edilebilir olmaları ve VUR etiyolojisinde yer almaları nedeniyle son yıllarda daha fazla önem kazanmış olan bir hastalık grubudur.

VUR'un sağlıklı küçük çocuklardaki prevalansı %1-2 civarındadır. Günümüzde üreterovezikal bileşke anatomisinin kalıtsal geçiş gösterdiği ve reflünün ailevi özellikleri bilinmektedir. VUR'u olan kardeşlerin incelemelerinin yapıldığı bazı araştırmalarda %35 oranında VUR saptanmış ve bunların %75'inin de asemptomatik olduğu belirlenmiştir (47).

Hastaların %80'inde yaşın ilerlemesi ve çocuğun lineer büyümesine paralel olarak üreterin intravezikal segmenti de uzadığından zamanla VUR kendiliğinden ortadan kalkar. VUR'u önemli kılan renal parankim harabiyetine sebep olmasıdır. Renal hasarı belirleyen diğer faktörler hastanın yaşı ve reflünün basıncıdır (48).

Veziköüreteral Reflünün Uluslararası Derecelendirilmesi (49):

- 1. Derece:** İdrar işeme sırasında ancak üreterin distal kesimine ulaşır.
- 2. Derece:** İdrar renal kalikslere kadar ulaşır, kalikslerde deformite yok.
- 3. Derece:** Üreter, renal pelvis ve kalikslerde orta dereceli dilatasyona rağmen henüz renal kaliksler küntleşmemiştir.
- 4. Derece:** Üreter, renal pelvis ve kalikslerdeki dilatasyonlar yanında renal kalikslerde küntleşme vardır.
- 5. Derece:** Reflünün bulunduğu tarafta ileri derecede hidroüreteronefroz ve kıvrıntılı bir üreter mevcuttur.



Resim 2.1: VUR'da Uluslararası Sınıflama

Reflünün derecelendirilmesi tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Zira VUR bakterilerin üst üriner sisteme kolayca ulaşmasına yol açarak pyelonefritik nedbeleşme, reflü nefropatisi, hipertansiyon ve böbrek yetersizliğine yol açabilir. Özellikle erken yaşta reflü tehdidi altında olan böbreklerde oluşan hasar, böbrek gelişimini önemli derecede etkilediği için oluşan nefropati daha ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Reflü nefropatisinin ÜSE gelişmesinin önlenmesi ile büyük ölçüde engellenebileceğinin anlaşılması ve izlemde önemli oranda spontan düzelmenin olduğunun bilinmesi nedeniyle konservatif izlem protokolleri gündeme gelmiştir. Yeni protokollerle reflünün cerrahi tedavisinde önemli oranda azalma olmuştur. Beş yaşından küçük çocuklarda iki ya da tek taraflı 1-4 dereceli reflülerde başlangıç tedavisi tıbbi olmalıdır. Daha ileri evreli reflülerde cerrahi planlanabilir.

ÜSE'ye yatkınlık sağlayan diğer patolojiler ise obstrüksiyonlar, renal hipoplazi, displazi, atnalı böbrek, labial adezyon, üreterosel, ektopik ureter ve duplikasyonlar gibi anatomik anormallikler veya nörojenik mesane ve işeme disfonksiyonu gibi fonksiyonel anormalliklerdir (10,13,39). Ayrıca üriner sistem taşları, uzun süreli kateterizasyon ve enstrümentasyon, böbrek kan akımında azalma ve anogenital hijyen bozukluğu da ÜSE gelişmesini kolaylaştırır.

Tablo 2.4: Üriner sistem enfeksiyonunu kolaylaştıran nedenler

VEZİKOÜRETERAL REFLÜ

Primer

Intramural epitelin kısalığı
Üreteral duplikasyon
Ektopik ureter, üreterosel

Sekonder

İnfravezikal obstrüksiyon (PUV, uretra darlığı)
Nörojen mesane
Nonnörojen nörojen mesane (Hinman Sendromu)
Enfeksiyon

OBSTRÜKSİYONLAR

Doğumsal

Üreteropelvik aç darlığı
Üreterovezikal darlık
Posterior üretral valv
Üretra darlığı

Edinsel

Üriner sistem taşları
Yabancı cisim (kateter, bakteri artıkları)
Dıştan bası

ÇEŞİTLİ MALFORMASYONLAR

Multistik, displastik, hipoplastik böbrek, At nalı böbrek

KATETERİZASYON ve ENSTRÜMENTASYON

ÜRETRANIN KISA OLUŞU

7) **İmmun defans mekanizmaları:** Bakteriler hem klasik hem de alternatif yoldan komplemanı uyarırlar ve bu yolla opsonizasyon sağlanır. Ancak buna karşıt olarak kompleman aktivasyonu ile bakterilerin temizlenmesi işlevi, konakçı dokularında hasar ile sonlanabilir. İn vitro çalışmalarda bakterinin C3 ile opsonizasyonunda renal epitel hücrelere invazyonunun kolaylaştığı gösterilmiştir. Renal epitel ve kompleman C3b komponenti arasındaki ilişkinin inhibisyonu ile bakteriyel internalizasyonun azaldığı gözlemlenmiştir. Üriner patojenlerin kompleman aracılığı ile hücre içine geçişlerinin araştırılması gelecekte terapötik açıdan önem taşımaktadır (40).

Bakterilere ait lipopolisakkarit yapılar, monosit ve makrofajları proenflamatuar sitokinler salgılamak üzere uyarır. Bu sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 başta olmak üzere pek çok proenflamatuar mediatörlerdir. Çocuklarda özellikle akut pyelonefritin ilk atağında idrarda IL-6 ve IL-8 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. IL-6 akut faz yanıtını başlatmada etkin bir sitokin iken, IL-8 ise özellikle lökosit kemotaksisini uyarmaktadır. Yapılan araştırmalarda, idrar IL-6 düzeylerinin renal parankimal skar oluşumu ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (41).

Nötrofiller kapiller duvarlardan migrasyonla epitelyal hücre katmanına ulaşırlar. Bu migratuar sürecin esas önemi lokal kemokin üretimidir. Çocukluk yaş grubunda üriner sistem kemokin cevabının IL-8 yüksekliği şeklinde ve ateşli ÜSE'ye cevap olarak oluştuğu belirlenmiştir. Ancak üriner sistem dışı orijini bilinmeyen ateş cevabında bu durum söz konusu değildir (42).

Nötrofillerden ve lokal olarak renal epitelden salınan, doğal bağışıklık cevabında rol alan defensinler antimikrobiyal aktiviteye de sahiptirler. Defensinler, mast hücre degranülasyonunu ve nötrofil kemotaksisini arttırmak suretiyle doğal bağışıklık cevabını güçlendirirler (43).

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda E.koli'nin "O" antijenine karşı gelişmiş antikör cevabı gösterilmiştir. Bu antikörler pyelonefrit geçirmiş

çocuklarda %90, sistit geçirmiş olan çocuklarda ise %5 oranında pozitif olarak bulunmuştur. Bebeklerde böyle bir immun cevap saptanamamasının, immun sistemin immatüritesi ve transplental geçen maternal IgG'nin inhibitör etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (44).

ABO kan grubu sisteminin suda eriyen bazı antijenlerinin ÜSE'lerinde bakteriyel invazyona rezistans oluşturduğu gösterilmiştir. Bu özellik otozomal dominant olarak kalıtılır. Üroepitel üzerindeki reseptörlerin varlığı konakçı duyarlılığının göstergesidir ve üroepitel üzerindeki reseptör glikolipidlerinin "B" kan grubu ile ilişkisi dolayısıyla bu kan grubunu taşıyan kişilerde akut pyelonefrit daha sık olarak görülür (44).

b) Mikroorganizmaya Ait Faktörler:

Virülans mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneğidir. Konağa giriş ve konağın primer savunma mekanizmalarından kaçış, konak hücrelerine tutunma (adezyon), mikroorganizmaların çoğalması ve yayılması, konak hücrelere toksinlerle ya da enflamatuar cevapla zarar verme, konağın sekonder savunma mekanizmalarından kaçış bakteriyel patogenezin basamaklarını oluşturur (50).

En önemli virülans faktörü yapışma (adezyon) özelliğidir. Üropatojen bakteriler üroepitelyal reseptörlere bağlanarak, üriner sistemde anatomik ya da fonksiyonel bozukluk olmasa bile üst üriner sisteme ulaşabilirler. Üroepitelyal hücrelere spesifik bağlanma fimbria denilen (H antijeni) pililer ile olur (20).

Virülans faktörleri ile ilgili, özellikle E.koli üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. E.koli'nin en önemli virülans faktörü adherens özelliğidir. Üroepitelyal hücrelere yapışma kapsüldeki adhezinlerle veya P fimbria olarak da bilinen özel bir pili ile olur. P fimbria insan üroepitel hücrelerinin üzerinde bulunan ve P kan grubu antijenleri ile aynı özellikte olan reseptörlere yapışır (51). P fimbria adezyonun yanısıra, E.koli'nin kapsülünde bulunan endotoksinin daha fazla salınımına da aracılık eder. Pyelonefritojenik E.koli'lerde P fimbria varlığı %76-94 iken, sistit veya asemptomatik bakteriüriye neden olan suşlarda ise nadir (sırasıyla %19-23 ve %14-18) saptanır (52). P fimbria üst üriner sistem kolonizasyonu için önemli olmasına rağmen doku invazyonu için diğer virülans faktörlerine de ihtiyaç vardır. Diğer virülans faktörleri ise:

- α -hemolizin: Hücre plazma membranını bozan sitolitik protein
- Sideroforlar: Bakteriyel sağkalıma katkıda bulunan demir bağlayan proteinler.
- Kapsüler polisakkaridler: Komplemanın alternatif yoldan aktive olmasını zayıflatır ve bakteriyi fagositozdan korur.
- K antijeni: Komplemanla lizisi ve fagositozu engelleme
- Kolisin: Bazı E.koli suşları tarafından üretilip, diğer E.kolileri öldüren bakteriyosin (53).
- Serumun öldürme hareketine rezistans: Bakterilerin çoğu taze insan serumu varlığında kompleman aktivasyonunu takiben ölür ancak bazı gram negatif bakteriler serumun öldürme hareketine rezistans gösterirler (54).
- Serumun öldürme hareketine rezistans: Bakterilerin çoğu taze insan serumu varlığında kompleman aktivasyonunu takiben ölür ancak bazı gram negatif bakteriler serumun öldürme hareketine rezistans gösterirler (54).
- Hücre duvar lipopolisakkaridleri: Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaridler, lokal ve sistemik enflamasyon, ateş, klasik kompleman yol aktivasyonu ve üreteral peristaltizm inhibisyonuna yol açarlar (55).
- Toksinler: Bakterinin üriner sistemde kalıcılığına ve enflamasyon oluşturmaya yardımcı niteliklerdir.

Bu faktörlerin bir arada bulunması bakteriyel virülansı güçlendirir. Fakat ilginç olarak bakteriyel virülans faktörlerinin VUR'lu hastalarda önemli derecede az bulunması, VUR mevcudiyetinde virülans faktörlerine daha az ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Tablo 2.5: Üriner sistem enfeksiyonuna duyarlılığı belirleyen faktörler

Bakteriyel Virülans Faktörleri	Konak Defans Faktörleri
Bakteriyel adherens (P fimbria)	Perineal ve üretral faktörler
Kapsüler polisakkaridler	Konak res. dansite ve afinitesi
Hücre duvar lipopolisakkaridleri	Bakteriyel flora
Endotoksin	İdrarın özellikleri
Hemolizin	Mesanenin defans faktörleri
Bakterinin demiri bağlama özelliği	Böbreklerin özellikleri
Kolisin V plazmid	İmmun defans mekanizmaları
Enteroseilin	Anatomik ve fonk. anormallikler
Aerobaktin	
Serumun öldürme hareketine rezistans	

F. KLİNİK:

ÜSE'nin asemptomatik bakteriüriden semptomatik komplike pyelonefrite kadar oldukça geniş bir spektrum göstermesi ve ileride ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından hastanın klinik değerlendirilmesinin doğru olarak yapılması büyük önem taşır. Hastaların klinik özellikleri yaş, cins ve altta yatan anatomik ya da nörolojik bozukluğa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Klinik Tabloları:

- 1) Anlamli bakteriüri:** Kontaminasyon ve enfeksiyonu ayırt edebilmek için kullanılan bir terimdir. İdrarda bulunan bakteri sayısının anterior üretradaki mikroorganizmaların kontaminasyonundan fazla olması olarak tanımlanır. Uygun koşullarda orta akım idrar örneği alınarak yapılan idrar kültüründe 100.000 cfu/ml ve üzeri üreme, anlamli bakteriüri olarak kabul edilir (5).
- 2) Asemptomatik bakteriüri (ABÜ):** Normal koşullarda idrar sterildir. Bakteriüri idrarda bakteri bulunması durumudur. ABÜ semptomatik olmayan bireylerde tekrarlanan idrar kültürlerinde aynı

mikroorganizmanın 100.000 cfu/ml ya da fazla üremesidir (38). Bu bakteriler üriner sistemdeki immun yanıtın korunması için antijenik yönden zayıf, kapsülsüz ve adherens kabiliyeti düşük suşlara dönüşürler. Virülansın düşük olması nedeniyle enflamatuar yanıt yetersiz olur. ABÜ tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır. Çünkü semptomatik enfeksiyon ve ABÜ arasındaki fark her zaman belirgin değildir. Asemptomatik bireylerin de %30-70 oranında ayrıntılı anamnez ile ortaya çıkarılan yakınmaları olduğu belirlenmiştir.

ABÜ'de örneklerin %50-70'inde E.koli izole edilirken bu mikroorganizmayı K.pnömonia ve Enterokokus spp. takip ettiği, en yaygın olarak rastlanan gram pozitif kokun ise Enterokokus fekalis olduğu bildirilmiştir (56).

ABÜ'nin tedavi edilmesi daha az virülan bakterilerin elimine edilmesine ve daha virülan mikroorganizmaların invazyonuna yol açar. Bu nedenle risk taşımayan hastalarda antibiyoterapiye ve profilaktik tedaviye gerek yoktur. Ancak;

- a) Sık tekrarlayan ÜSE atakları
- b) Gebelik
- c) Renal transplantasyon hikayesi
- d) Ürolojik düzeltme operasyonlarından önce

asemptomatik bakteriüri mutlak şekilde tedavi edilmeli ve ataklar devam ederse profilaktik tedaviye başlanmalıdır (44).

- 3) **Akut sistit:** Anatomik olarak mesane ile sınırlı, dizüri, pollakiüri, acil idrar yapma isteği ve bazen suprapubik hassasiyetle seyreden, anlamlı bakteriürinin saptandığı ÜSE'dir. Ancak aynı bulgular irritatif durumlarda da görülebildiğinden, tedaviden önce mutlak idrar kültürü alınmalıdır. Kız çocuklarda erkek çocuklardan daha sık görülür ve en sık okul çağındaki kızlarda rastlanır. Ateş 38°C'nin altındadır. Erişkin ve büyük çocuklarda sistemik semptomların genellikle görülmesine rağmen, süt çocukları ve

küçük çocuklarda halsizlik, kusma ve karın ağrısı gibi özgül olmayan belirtiler mevcuttur.

Sık idrara çıkma gereksinimi mesanedeki mikroorganizmaların kuluçka dönemini kısalttığı için, bakteriyel sistit esnasındaki orta akım idrarı ya da kateter ile alınan idrar kültüründe 10.000 cfu/ml veya daha az bakteri üremesi şaşırtıcı değildir, enfeksiyonu gösterebilir (44). İdrar kültüründe üreme yoksa adenovirüs tip 11 veya 21'in neden olduğu viral sistit akla gelmelidir (8). Adenovirüs sistiti genellikle erkeklerde görülen, 3-4 gün süren hematüri ile seyredip kendini sınırlayan bir hemorajik sistit tablosudur (57). Akut hemorajik sistit siklofosamid alan hastalarda da görülebilir.

- 4) **Akut pyelonefrit (APN):** Böbrek parankimi ve toplayıcı sistemin enfeksiyonu olup, alt ÜSE bulgularına ek olarak ateş, yan ağrısı ve kostovertebral hassasiyetin eşlik ettiği hastalık tablosudur. Klinik bulgular hastanın yaşına, üriner sistemdeki anatomik ya da fonksiyonel anormalliklere, etkene ve geçirilmiş ÜSE sayısına göre değişir (26).

Yenidoğan döneminde bulgular üriner sisteme özgü değildir. Yüksek ateş ya da hipotermi, sarılık ya da soluk grimsi cilt rengi, emmeme, beslenme bozuklukları, tartı alamama, huzursuzluk, konvülsiyon gibi nonspesifik bulgular vardır. Muayenede böbrekler ele gelebilir. İdrar yaparken ağlama ya da idrar yapamama gözlenebilir.

Süt çocuklarında ateş ve genel kötülük hali çoğu zaman tek belirti olabilir (16). Bunun dışında iştahsızlık, bulantı, kusma, tartı alamama, ishal, kabızlık, solukluk, huzursuzluk, ağlama, meningismus, stupor ve konvülsiyon gibi özgül olmayan belirtiler olabileceği gibi idrarda kanama, kötü kokulu idrar ve sık idrara çıkma gibi üriner sisteme ait yakınmalar olabilir. Çocuklarda ÜSY enfeksiyonlarının sık görülebileceği unutulmamalı, ÜSYE ve ÜSE arasındaki %13'lük yüksek koinsidans (58) her zaman akılda tutularak, kırmızı bir kulak zarı ve tonsillerin varlığında bile idrar yolu enfeksiyonunun varlığı her zaman dışlanmalıdır.

Büyük çocuklarda ise belirtiler yönlendiricidir. Ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, bel ağrısı, yan ağrısı, kostovertebral bölgede duyarlılık gibi üst ÜSE bulguları ve idrar yaparken yanma, idrar yapamama, sık idrar yapma ya da idrar kaçırma gibi alt ÜSE bulguları saptanabilir.

Semptom ve bulguların şiddeti etiyolojik ajana ve kaçınıcı ÜSE olduğuna göre de değişmektedir. Enterokok, proteus, psödomonas, S.epidermidis ile oluşan ÜSE’de klinik bulgular E.koli’ye göre daha hafiftir. Rekürren enfeksiyonlarda endotoksine (lipid A) karşı antikör ve tolerans gelişmesi, bakteri duvarında defekt oluşarak virülansın azalması nedeniyle klinik bulgular ilk enfeksiyona göre daha hafiftir (13).

Çoğu vakada lökositoz, yüksek ESR ve/veya artmış CRP görülür. İdrar incelemesinde de lökosit silindirleri saptanır. Akut pyelonefrit çocuklardaki ÜSE’nin en ağır şeklidir ve irreversibl renal zedelenme için büyük bir potansiyel oluşturur. Böbrek nedbeleşmesiyle, geçirilen pyelonefrit atağı sayısı arasında da belirgin bir korelasyon vardır. APN’nin erken döneminde başlanan antibiyotik tedavisiyle böbrek nedbeleşmesinin önlenilebileceği veya azaltılabileceği hem deneysel hem de klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle tanısı kesinleşmiş çocukların hastaneye yatırılmaları ve parenteral antibiyotiklerle tedavisi şarttır (20).

5) Kronik pyelonefrit ve reflü nefropatisi: Klinik bulgular enfeksiyöz ve/veya enflamatuar olmaktan çok tubulointersitisyel doku bozukluğu nedeniyle gelişen fizyolojik bozukluklarla ilişkilidir. Büyüme geriliği, hipertansiyon, idrarı konsantre etme yeteneğinde bozulma, asidoz ve hiperkalemi gibi bulgular görülür (5). Kronik pyelonefrit genelde reflüye sekonder geliştiğinden reflü nefropatisi terimi ile eş anlamda kullanılır (59).

6) Steril piyüri: Belirgin piyüri ile birlikte idrar kültüründe bakteri üretilmemesidir. Aslında bu tablodan sorumlu olan etiyolojik ajanların çoğu tüberküloz basili, klamidy ve mikoplazma gibi rutin idrar kültürlerinde üreyemeyen bakterilerdir. Bu nedenle bu terimin genellikle

yanlış kullanıldığı söylenebilir. Çocuklarda ÜSE dışında steril piyürinin görüldüğü bazı durumlar da vardır. Bunlar;

- Renal kalkül
- İntersitisyel sisti
- Renal papiller nekroz
- Tubulointersitisyel nefrit
- Genitoüriner tbc
- Üriner sistem neoplazmları
- Polikistik böbrek hastalığı
- Mekanik irritasyon
- Dehidratasyon
- Apandisit
- Glomerülonefritin diürez safhasında
- Ateş
- Meatal ve üretral irritasyon
- Vulvit, balanit
- Poliomyelit aşısını takiben
- Viral enfeksiyon

7) Akut üretral sendrom: Anlamli bakteriüri olmaksızın, dizüri, sık ve ani idrara çıkma isteğiyle karakterize klinik durumdur. %70 vakada piyüri ve gerçek enfeksiyon vardır (59).

8) Üretrit: Üretranın enflamasyonu olmakla birlikte ciddi üriner belirtiler verebilir. Travma, kötü hijyen koşulları, erkek çocuklarda fimozis, balanit, kız çocuklarda yetersiz banyo, banyo sabunlarına ve köpüklerine duyarlılık ile birlikte olabilir ve bazen kandida enfeksiyonu eşlik edebilir (44).

9) Perinefritik apse: Renal parankimdeki veya hematojen yolla gelen mikroorganizmanın böbreği çevreleyen yumuşak dokuyu sararak enfeksiyon ve apse meydana getirmesidir. Genellikle tek taraflıdır ve nefrolithiazisli hastalarda gelişen ÜSE'den sonra ortaya çıkabilir. Etkenler S.aureus, E.koli, Klebsiella, Psödomonas ve Proteus spp. olabilir. Böbrek lojuna uyan bölgede duyarlılık ve eritem, karşı taraf kalçada yürürken zorluk olabilir (44).

10) Relaps: Daha önce ÜSE nedeniyle tedavi almış hastada, bakteriürinin tedavinin tamamlanmasını izleyen iki hafta içinde, daha önce üreyen mikroorganizma ile yinelemesidir.

11) Reenfeksiyon: Daha önce ÜSE nedeniyle tedavi almış hastada, bakteriürinin tedavi edilen mikroorganizmadan farklı bir mikroorganizma ile yinelemesidir.

Tablo 2.6: Üriner sistem enfeksiyonunda semptom ve bulgular

Yenidoğan Döneminde	
Emmeme ve kilo kaybı	%76
Hipertermi veya hipotermi	%49
Siyanoz ve gri renkli deri	%40
Nörolojik bulgular	%23
Abdominal distansiyon, kusma, diyare	%16
İyileşmeyen genital pişikler	%20
Uzamış sarılık	
Bakteriyemi	%50
Pürülan menenjit	%8
BUN yüksekliği	%20
Süt Çocukluğu Döneminde	
Ateş (38,5°C)	
Huzursuzluk	
Kötü kokulu idrar	
Kusma, sulu dışkı	
Septik belirtiler	
Oyun ve Okul Çağı Döneminde	
Ateş	
Miksiyon şikayetleri (ağrılı ve sık idrar yapma, sıkışma, enürezis)	
Kötü kokulu idrar	
Gastrointestinal semptomlar (karın ve yan ağrısı, kusma, ishal, kabızlık)	
Büyüme geriliği	
Adolesanlarda	
Ateş	
Miksiyon ve gastrointestinal semptomlar	

G.TANI VE DEĞERLENDİRME:

- 1) **Öykü:** Tüm sistem enfeksiyonlarında olduğu gibi ÜSE’de de iyi bir değerlendirme, dikkatli bir öykü alınması ile başlar. ÜSE’de mesanenin tam boşalması önemli rol oynadığından altta yatan işeme disfonksiyonunu saptayabilmek için dikkatli bir miksiyon ve defekasyon hikayesi alınmalı, gerektiğinde aileden günlük tutması istenmelidir. İşeme disfonksiyonu için sık idrara çıkma, idrara zor yetişme, idrarı uzun süre tutma, idrar akım şekli, inkontinans, çömelme gibi inkontinans önleme manevraları, defekasyon alışkanlıkları için konstipasyon ve enkoprezis sorgulanmalıdır (26). ÜSE predispozisyonunda doku antijenleri (HLA-A3), üreterovezikal bileşke anatomi ve valv fonksiyonunda multifaktöriyel kalıtsal geçiş, X-linked dominant kalıtım ve doku antijenleri suçlandığından aile hikayesi de sorgulanmalıdır. ÜSE geçiren bir hastada VUR riski, kardeşlerde VUR varsa %26,5-33, anne ve babada VUR varsa %66’dır (60,61).
- 2) **Fizik Muayene:** Öncelikle ağırlık ve boy persantilleri değerlendirilmeli ve tansiyon arteriyel ölçümleri yapılmalıdır. Fizik muayenedeki bulgular genellikle nonspesifik olmakla birlikte dikkatli bir abdominal palpasyonla mesane distansiyonu, palpabl ve hassas böbrekler, abdominal kitle ve fekalom saptanabilir. Hikayede işeme disfonksiyonu, konstipasyon ve enkoprezis mevcutsa nörolojik muayene ile perineal duyu ile alt ekstremité refleksleri değerlendirilir. Lumbosakral orta hat muayenesi ile spinal anormallikler, cilt anormallikleri ve sakral gamze v.b. araştırılmalı, şiddetli konstipasyon ve enkoprezis olanlarda rektal muayene yapılmalıdır. Dış genitalyanın muayenesi ile erkeklerde meatal stenoz ve fimozis, kızlarda labial adezyon ve vulvovajinit gibi perineal kolonizasyona yol açan faktörler araştırılmalıdır (16).
- 3) **İdrar Toplanması:** Normalde steril olan idrarın örnek toplama sırasında kontamine olması ile yalancı pozitif idrar kültürü elde edilmesi, gereksiz tedavi, araştırma ve takibe neden olurken, ÜSE tanısının atlanması progresif renal hasara yol açabildiğinden, idrar örneğinin uygun

toplanması ve toplama yöntemine göre sonuçların değerlendirilmesi çok önemlidir.

ÜSE tanısı için semptomlar veya idrar analizindeki bulgulardan veya her ikisinden de şüphelenilebilirse de tanının doğrulanması ve uygun tedavi için idrar kültürü şarttır.

Rutin olarak idrar dört şekilde alınır:

- Torba ile (perineye yapıştırılan steril naylon torbalar)
- Orta akım idrarı
- Kateter ile alınan idrar
- Suprapubik aspirasyon ile

Torba örneği: İdrar kontrolü tamamlanmamış hastalarda perineal bölgenin sabunlu suyla temizlendikten sonra idrar torbasının üretra ağzını içine alacak şekilde perineye yapıştırılması ile idrar örneğinin alınmasıdır. Yenidoğan ve süt çocukları için en az travmatik fakat en az güvenilir yöntemdir. Bu yöntemde sadece negatif sonuçlar anlamlıdır. Pozitif sonuçlar ($\geq 10^5$ cfu/ml ve tek bir tip mikroorganizma ürese bile) ise tedaviden önce kateter veya suprapubik aspirasyon ile elde edilen bir örnekle doğrulanmalıdır. Çünkü bu yöntemle perine ve prepisyum tam olarak temizlense bile kontaminasyon ihtimali sıktır. Özellikle torbanın perineye bağlanmasından sonraki 30 dakika içinde idrar elde edilemediyse kontaminasyon şansı çok artar. Bu nedenle ilk 30 dakika içinde idrar alınmadıysa torba değiştirilmelidir. Süre 30 dakikayı geçmezse %98 oranında sağlıklı sonuç alınabilir (53). Çocuk idrarını yapar yapmaz ekim yapılmalı, eğer hemen yapılamayacaksa, idrar örneği ekim yapılana kadar +4°C’de saklanmalıdır. Torba bağlanarak alınan kültürlerinde şüpheli üreme olan çocukların suprapubik aspirasyon ile alınan kültürlerinde, gerçek bakteriürinin %7,5 oranında olduğu görülmüştür (8).

Orta akım örneği: İdrar kontrolü tamamlanmış hastalarda perine ve genital bölge sabunlu su ile yıkandıktan ve ilk idrar dışarı atıldıktan sonra

orta akımdan alınan idrar örneğidir. Temizliğin sabun ve suyla yapılmasının yeterli olduğu, antiseptiklerle yapılan temizlikte bu maddenin idrara karışarak üremeyi engelleyebileceği düşünülmektedir. Bu şekilde alınan idrar örneğinin perineal bölgeye yakınlığı nedeniyle, üretra etrafında kolonize olan bakterilerle kontamine olma olasılığı vardır. Bu nedenle çoklu mikroorganizma ve ÜSE etkeni olması beklenmeyen bir etkenin üremesi durumunda kontaminasyon düşünülmelidir (62). Özellikle mesanede uzun süre beklemiş olan sabah ilk idrarın toplanması ile tanı için yeterli üreme sağlanabilir.

Kateterizasyon ve suprapubik aspirasyon (SPA): Yenidoğan ve idrar kontrolü tamamlanmamış küçük çocuklarda idrar torbası ile alınmış kültürlerde anlamlı bakteriüri varlığında veya derhal tedaviye başlanması gereken klinik durumlarda başvurulması gereken yöntemlerdir. Ayrıca bilinci kapalı hastalardan idrar almada da kullanılır. Özellikle yenidoğan ve sünnetsiz erkek çocuklarda üretra mukozasının travmatize edilmesi söz konusu olabilir ve bu durum üretral darlık gelişmesinin en önemli nedenlerindedir. Bu nedenlerle infantlarda 5F, daha büyük çocuklarda uygun kayganlaştırıcı kullanılarak 8F polietilen beslenme sondası kullanımı üretral travma ve kontaminasyon riskini minimale indirir (57). Kateterden gelen idrarın ilk birkaç mililitresi kateterin ucu ile üretradan taşınan bakterilerin eliminasyonu amacıyla dışarı atılmalı, sonraki idrar steril kaplara alınmalıdır.

SPA, ÜSE tanısında altın standart olarak kabul görmesine rağmen invazif bir işlem olduğu için çok yaygın olarak başvurulmamaktadır. Aseptik koşullara dikkat edildiğinde komplikasyon ve bulaşma olmadan steril idrar örneği almanın en güvenilir yoludur. Bu nedenle az sayıda üreme bile anlamlı kabul edilmelidir. En sık komplikasyon %0,2-3,2 oranında gelişebilen hematüridir. SPA yapmak için hasta hidrate edilir, daha sonra palpasyon, perküsyon ya da görüntüleme yöntemleri (USG) ile mesanenin dolu olduğu saptanır ve orta hat suprapubik alan antiseptik solüsyon ile temizlendikten sonra 21-22G iğne ve 10ml'lik enjektör ile simfizis pubisin 1-2cm üzerinden dik olarak 2-3cm iğne ilerletilir ve idrar aspire edilir (63).

İnvazif bir girişim olmasına rağmen orta veya ciddi fimozisi olan erkek çocuklarda başka bir alternatif olmadığı için bu yöntem tercih edilmelidir.

4) Tam İdrar Tetkiki: ÜSE tanısı koymak için idrar kültürü altın standart olmasına rağmen tam idrar analizi iyi bir başlangıç çalışmasıdır. Çünkü sonuçlar hemen elde edilebilir. Patolojik sonuçları ayırt edebilmek için öncelikle normal idrarın özelliklerini bilmek gerekir:

- İdrarın rengi: Normal idrarın rengi açık sarı ile koyu sarı arasında değişir. Beklemekle içerisindeki renksiz ürobilin renkli ürobilinojene okside olmasıyla rengi koyulaşır.
- Görünümü: Normal idrar berraktır. İdrar bulanıksa bu bulanıklığı eritrositler, lökositler, epitel hücreleri, silendirler, bakteriler veya mukus yapabilir.
- Kokusu: İdrarın kendine özgü bir kokusu vardır. Beklemekle keskin amonyak kokusu hakim olur.
- Dansite ve osmolalite: Dansite normal kişilerde içilen su miktarına bağlı olarak 1003 ile 1035 arasında değişir. Osmolalite ise 50-1200mOsm/kg arasındadır.
- Reaksiyon: Sağlıklı böbrekler 4,5 ile 8 arasında değişen pH'larda idrar yapabilirler. Ancak genellikle idrar pH'sı 6 civarında, yani asittir.

Piyüri ve bakteriüri ÜSE'nin iki önemli bulgusudur. Piyüri, santrifüj edilmiş idrarda x40 büyütmede, her alanda ≥ 5 lökosit saptanması veya santrifüj edilmemiş idrarda erkeklerde >10 lökosit/mm³, kızlarda >50 lökosit/mm³ saptanmasıdır (26). Semptomatik ÜSE'li hastaların %80-90'ında piyüri saptanabilir, bu nedenle ÜSE düşünülüyorsa piyüri saptanmayan hastalardan da idrar kültürü yapılmalıdır (26,64). Aksine piyüri saptanan bazı hastalarda idrar kültüründe üreme saptanamaz (steril piyüri).

Piyüri ile beraber bakteriürinin görülmesi ÜSE tanısını kuvvetlendirir. Santrifüj edilmemiş idrarda, her büyük büyütme alanında 3 mikroorganizma görülmesi veya santrifüj edilmiş idrarda x40 büyütmede, her alanda 1 mikroorganizma görülmesi, idrar kültüründe 10⁵cfu/ml mikroorganizmanın üreyeceğini gösterir (65).

Mikroskopik olarak idrarın incelenmesi ÜSE düşünülen hastada yararlı olmakla beraber kesin tanı koydurucu değildir. Hastanın tedaviye verdiği yanıtın izlenmesinde klinisyene yardımcı olabilir. Rutin bir idrar tetkiki sıklıkla tanıyı ÜSE'ne yönlendirse de idrar mikroskopisinde lökositlerin görülmesi tek başına ÜSE lehine güvenilirliği en fazla %70 civarındadır.

Tablo 2.7: Tek ve kombine olarak idrar tahlili bileşenlerinin sensitivite ve spesifiteleri

Test	Sensitivite %	Spesifite %
Lökosit esteraz	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitrit	53 (15-82)	98 (90-100)
Lökosit esteraz veya nitrit pozitifliği	93 (90-100)	72 (58-91)
Mikroskopta lökosit görülmesi	73 (32-100)	81 (45-98)
Mikroskopta bakteri görülmesi	81 (16-99)	83 (11-100)
Lök. esteraz, nitrit veya pozitif mikroskopi	99,8 (99-100)	70 (60-92)

5) Enzimatik Testler: İdrarın mikroskopik incelemesinde görülen teknik ve gözlemciye bağlı hataları önlemek için geliştirilmiştir. Lökosit esteraz dipstick testi, aktive lökositlerdeki esterazı saptayan spesifik bir histokimyasal yöntemdir. Sensitivitesi %52,9-66,7 bulunmuştur. Bazı bakterilerin idrarda bulunan nitratı nitrite çevirmesine dayanan nitrit testinin (Griess testi) pozitifleşmesi için idrarın en az 4 saat süreyle mesanede kalması gerekmektedir. Bunun için en iyi örnek mesanede uzun süre beklemiş sabah ilk idrarıdır (26). Nitrit testinin sensitivitesi infantlarda sık idrar yapma nedeniyle düşük bulunurken (%30-40), büyük kız çocuklarında yüksektir (%99) (66). Küçük erkek çocuklarda nitrit üreten bakteriler sünnet derisinin altında birikerek yalancı pozitif sonuç verebilirler. Spesifitesi test pozitif olduğunda %98'dir. Lökosit esteraz ve nitrit testi kombine edilince sensitivite %78-92 ve spesifite %60-98'dir. İki

testin de negatif olduğu durumlarda klinik semptom da yoksa idrar kùltürü yapılmasına gerek yoktur (67).

- 6) ÜSE Lokalizasyon Testleri:** ÜSE lokalizasyon testleri komplike ve invazif ya da basit fakat nonspesifiktirler. Tipik APN'li hastalarda lokalizasyon tespitine gerek yoktur. Bu hastalar hemen tedavi edilmeli ve ileri değerlendirmeye alınmalıdır. Seviye tespit testleri 1-2 yaşın üzerinde olan ve renal tutulum semptom ve bulgusu olmayan hastalardan, düşük riskte olanları saptamak ve ileri araştırma ve takipten çıkarmak için gereklidir (26).

Tablo 2.8: Üriner sistem enfeksiyonu lokalizasyon testleri

Artmış akut faz reaktanları (lökositoz, artmış ESR ve CRP)
Geçici renal konsantrasyon defekti
İdrarın mikroskopik incelemesinde lökosit silendirleri
İdrarda artmış β 2-mikroglobülin ve LDH izoenzimleri
Üreteral kateterizasyon veya mesane yıkama testi ile bakteri kolonizasyonu
Antikor kaplı bakteri saptanması
Renal USG'de renal volümde artma ve toplayıcı sistemde genişleme
DMSA-renal sintigrafi (sensitivite %80-85)

- 7) İdrar Kùltürü:** ÜSE tanısı kesin olarak sadece idrar kùltürü ile konulabilir. İdrar kùltürünün yorumu idrar toplama metoduna ve kliniğe dayanır (26). Önceden antibiyotik tedavisi alanlarda ve uygun olmayan idrar örneklerinde (asidik idrar, çok dilüe ya da konsantre idrar, sık idrara çıkma) ise ÜSE olduğu halde kùltürde anlamlı üreme saptanmayabilir (13).

Besiyerlerine ekimi yapılacak idrar örnekleri önce steril kaplara toplanır ve mümkün olan en kısa sürede ekim yapılır. Eğer ekim işlemi hemen yapılamayacaksa örnek yayılmadan 24 saat kadar +4°C'de buzdolabında saklanabilir. Patojenik bakteriler cinslerine ve mililitredeki koloni oluşturan ünitelerine göre (cfu/ml: colony forming units/mililiters) belirlenir.

Tablo 2.9: İdrarın elde edilmiş yöntemine göre anlamlı bakteriüri tanı kriterleri

İdrar toplama yöntemi	Koloni sayısı	Enfeksiyon İhtimali %
Suprapubik aspirasyon	Birkaç Gr(-) veya birkaç bin Gr(+) bakteri	>99
Kateterizasyon	>10 ⁵	95
	10 ⁴ -10 ⁵	Muhtemel enfeksiyon
	10 ³ -10 ⁴	Şüpheli enf, tekrarla
	<10 ³	Muhtemelen enf. Yok
Orta akım idrarı		
Erkek	>10 ⁵	Muhtemelen enf.
Kız	3 örnek >10 ⁵	95
	2 örnek >10 ⁵	90
	1 örnek >10 ⁵	80
	5x10 ⁴ -10 ⁵	Şüpheli, tekrar et
	10 ⁴ -5x10 ⁴	Semp. yoksa enf. değil
	<10 ⁴	Enfeksiyon değil

8) Üriner Sistemi Görüntüleme Yöntemleri: Deneysel ve klinik gözlemler özellikle küçük çocuklarda tek bir ÜSE'yi takiben renal skar gelişebileceğini gösterdiğinden, ilk ÜSE'den sonra beş yaşından küçük tüm çocuklar, beş yaştan büyük ise işeme disfonksiyonu olan tüm çocuklar, febril veya rekürren enfeksiyonlu kız çocukları görüntüleme yöntemleri ile araştırılmalıdır. ÜSE geçiren çocuklarda üriner sistem görüntülenmesinin amaçları;

- a) Üriner sistem taşlarını
- b) Obstrüktif üropatileri
- c) Vezikoureteral reflüyü
- d) Böbrek parankim zedelenmesinin derecesini
- e) Böbrek parankim zedelenme riski yüksek olan çocukları belirlemektir (8).

Akut safhada radyolojik çalışmalara nadiren gerek duyulur. Özellikle enfeksiyon lokalize edilemiyor ve idrar kültürü tanı koydurucu değilse DMSA sintigrafisi ile akut renal enfeksiyon gösterilebilir. Akut safhada radyolojik çalışma yapmanın diğer endikasyonları şunlardır (62);

- a) Uygun antibiyoterapinin 4. gününde tedaviye yanıt alınamaması
- b) M.Tüberkülozis, Proteus gibi sık görülmeyen mikroorganizmaların üremesi
- c) riner sistemde bilinen bir anomali olması
- d) Papiller nekroz öyküsü varlığı
- e) Nörojen mesane varlığında böbrek fonksiyonlarında bozukluk ya da yetersizlik olması

SE, süt çocukları ve küçük çocuklarda anatomik bozuklukların bir göstergesi olabileceği için ilk SE'den sonra yeterli antibiyotik tedavisi verilerek, antibiyotik profilaksisi altında iken radyolojik çalışmalar yapılmalıdır. Çocukların %5-10'unda obstrüktif lezyonlar, %21-57'sinde VUR bulunduğu için bu anomalilerin erken tanısı için ilk SE atağı sonrası tüm radyolojik tetkikler yapılmalıdır (62).

Görüntüleme Yöntemleri:

- 1) **Direkt riner Sistem Grafisi (DÜSG):** riner sistem taşları, nefrokalsinozis, vertebra anormallikleri, fekalom ve böbrek boyutları hakkında bilgi verir. Kolay ulaşılabilir, ucuz ve non-invaziftir. Ancak yapılan araştırmalarla birinci basamak değerlendirmeden çıkarılması halinde, önemli sayıda ürolojik anomalilerin atlanmadığı gösterilmiştir.
- 2) **Ultrasonografi (USG):** Ağrısız, non-invazif, basit, radyasyon tehlikesi olmayan ve renal fonksiyonlardan bağımsız bir tetkiktir, ancak deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. Üreter genişliği, renal pelvis genişliği, böbrek parankim kalınlığı ve ekojenitesi, mesane kapasitesi, mesane duvar kalınlığı, işeme sonrası mesanede

ne kadar idrar kaldığı, obstrüktif anomaliler ve taşlar, çocuğun böbrek fonksiyon testleri bozukluğundan ya da yaşının çok küçük olmasından bağımsız olarak başarıyla değerlendirilebilir (26).

- 3) İntravenöz Pyelografi (IVP):** Kontrast maddenin intravenöz yolla enjeksiyonu sonrası belli zaman aralıkları ile seri grafi lerin alınması ile böbrek fonksiyonlarının, toplayıcı sistemin ve tüm üriner sistemin görüntülenmesini sağlar. Günümüzde USG, radyonüklid çalışmalar ve bilgisayarlı tomografi IVP'ye duyulan gereksinimi önemli ölçüde azaltmıştır. Yine de IVP pelvikalisiyel sistemin anatomik olarak görüntülenmesini sağlayan tek yöntemdir. Bağırsak gazları nedeniyle görüntüleme sorunları, küçük çocuklarda uygulama güc lüğü, çekim sırasında alınan radyasyon, hastanın pozisyonu ve solunum hareketleri nedeniyle görüntünün iyi elde edilememesi gibi dezavantajları vardır (53). Renal skar tanımlamasında kortikal sintigrafiden az, USG'den daha çok duyarlıdır.
- 4) Voiding Sistoüretrografi (VSUG):** Mesane morfolojisi (üreterosel, trabekülasyon, divertikül), fonksiyonları (mesane kapasitesi, boşalma yeteneği) ve üretra morfolojisi hakkında bilgi verir. Klasik radyografik sistografi veya izotop sistografisi (radyonüklid sistografi) şeklinde uygulanabilir. Klasik radyografik sistografide, skopi altında mesane kontrast madde ile doldurularak seri filmler çekilir. Özellikle işeme sırasında çekilen filmler hastada VUR varlığı konusunda fikir verir. Bu nedenle VSUG, VUR tanısında altın standarttır. Klasik VSUG'de reflü dışında, mesane iç duvar düzensizlikleri ve diğer anatomik bozukluklar da görüntülenebilir. Radyografik sistografide VUR saptanırsa, reflünün düzeyi ile ureter, böbrek pelvisi ve kalikslerinin yapıları dikkate alınarak birden beşe kadar reflü derecelendirmesi yapılır (68).

Tablo 2.10: VSUG endikasyonları

<5 yaş tüm çocuklarda ilk ÜSE'yi

>5 yaş kız çocuklarda ilk febril ÜSE'yi takiben veya rekürren ÜSE varlığı

>5 yaş erkek çocuklarda ilk ÜSE'yi takiben çekilen abdominal USG'de hidronefroz veya mesane duvarında kalınlaşma mevcutsa mesane çıkış obstrüksiyonunu ekarte etmek

VUR'lu çocukların kardeşlerinin, VUR'lu anne babanın çocuklarının taranması

Prenatal USG'de hidronefroz saptanan infantlarda postnatal ilk 2 ayda USG'de hidronefrozun devam etmesi

İşeme disfonksiyonu, nöropatik mesane, Prune-Belly Sendromu, imperfore anüs saptananlar



Resim 2.2: Bilateral grade 5 VUR

İzotop sistografisi, gonadların daha az radyasyona maruziyeti açısından (klasiğe göre %1 oranında) klasik sistografiye göre daha

üstündür fakat alt üriner sistemin anatomik ayrıntılarını göstermemesi ve reflü derecelendirmesinde sadece kaba bir fikir vermesi nedeniyle klasik sistografiye tercih edilmemektedir. Ancak VUR'u olan çocukların takibinde, kardeşlerin taranmasında, antireflü cerrahinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

5) Nükleer Çalışmalar: Renal parankimin görüntülenmesinde ^{99m}Tc ile işaretli dimerkaptosüksinik asit (^{99m}Tc-DMSA) ve MAG-3 (Merkaptoasetiltriglisin) kullanılmaktadır. ^{99m}Tc-DMSA damar içine verilmesinin ardından 12-24 saat kadar süreyle proksimal tubullere bağlı olarak kalır. Bu nedenle 2-6 saat sonra alınan görüntüde arka plan organlarda ve toplayıcı kanal içinde radyoizotopik maddeyle ilgili hiçbir aktiviteye rastlanmaz. Bu madde glomerüllerden filtre edilen, tubuler geri emilimi ve sekresyonu olmayan bir maddedir. Renal tubuler hücrelere bağlanarak fonksiyon gören renal korteksin değerlendirilmesine olanak sağlar (8).

APN'te, renal sintigrafide parankim kaybı olmaksızın izotop maddenin parankim tarafından yakalanmasında fokal ya da diffüz azalma görülür. Kalıcı renal skarlarda ise, hacim kaybı ile birlikte uptake azalması beklenir. Akut dönemde sintigrafik olarak gösterilen uptake azalması, 4-6 ay sonra tekrarlanan sintigrafik incelemede %50 veya daha fazla ölçüde kaybolabilir. APN sonrasında olan hasarlanmanın skar olarak değerlendirilebilmesi için 4-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. DMSA ile böbrekte hasar saptandığı takdirde diferansiyel fonksiyonların saptanması için çalışmaya MAG-3 diüretik renografi de eklenebilir. Hidronefrozu olan yenidoğan ve küçük bebeklerde diüretik renogramın IVP karşısında tartışılmaz bir üstünlüğü vardır. Bunun nedenleri (8);

- a) Yenidoğanın böbrek fonksiyonlarındaki immatürite, IVP ile toplayıcı sistemin iyi biçimde görüntülenmesini engeller.

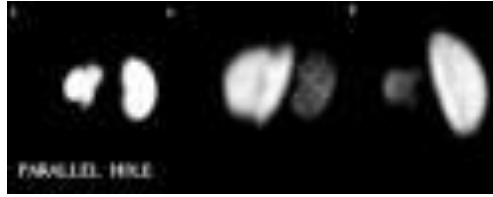
- b) İnce bağırsakları gazlı olduğundan iyi kalitede görüntü elde etmek zordur.
- c) Her iki böbreğin fonksiyonlarını karşılaştırmalı ve sayısal değerlerle ifade ettiğinden, IVP'ye göre böbrek fonksiyonlarını çok daha güvenilir tanımlar.

Özellikle ultrasonografik olarak 3. ve 4. derecede hidronefrozu olan bebeklerde mutlaka yapılması gerekli olan bir çalışmadır. Bu nedenle, hidronefrotik böbreğe ne zaman müdahale edilmesi gerektiğine Teknesyum 99 dietilentriaminpentaasetikosit (99mTcDTPA) veya merkaptasetil triglisin (MAG-3) ile yapılacak diüretik renogramdaki diferansiyel böbrek fonksiyonunun başlangıçtaki ve izlem sırasındaki değişikliklerine bakılarak karar verilmesi güvenilir bir yaklaşımdır.

DTPA, glomerüler filtrasyonla atılır. Renal tubuluslar tarafından geri emilmez. DTPA böbrek tarafından hızla tutulup hızla atıldığından renal pelvise ve üretere geçişi ölçülebilir. Sadece glomerüler filtrasyonla atıldığından, dolaylı şekilde glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ölçülmesi de mümkün olur. Diferansiyel GFR, izotopun venöz yolla verilmesinden sonraki 1.-3. dakikalar arasında her böbrek tarafından tutulan miktarın karşılaştırılmasıyla hesaplanır (8).

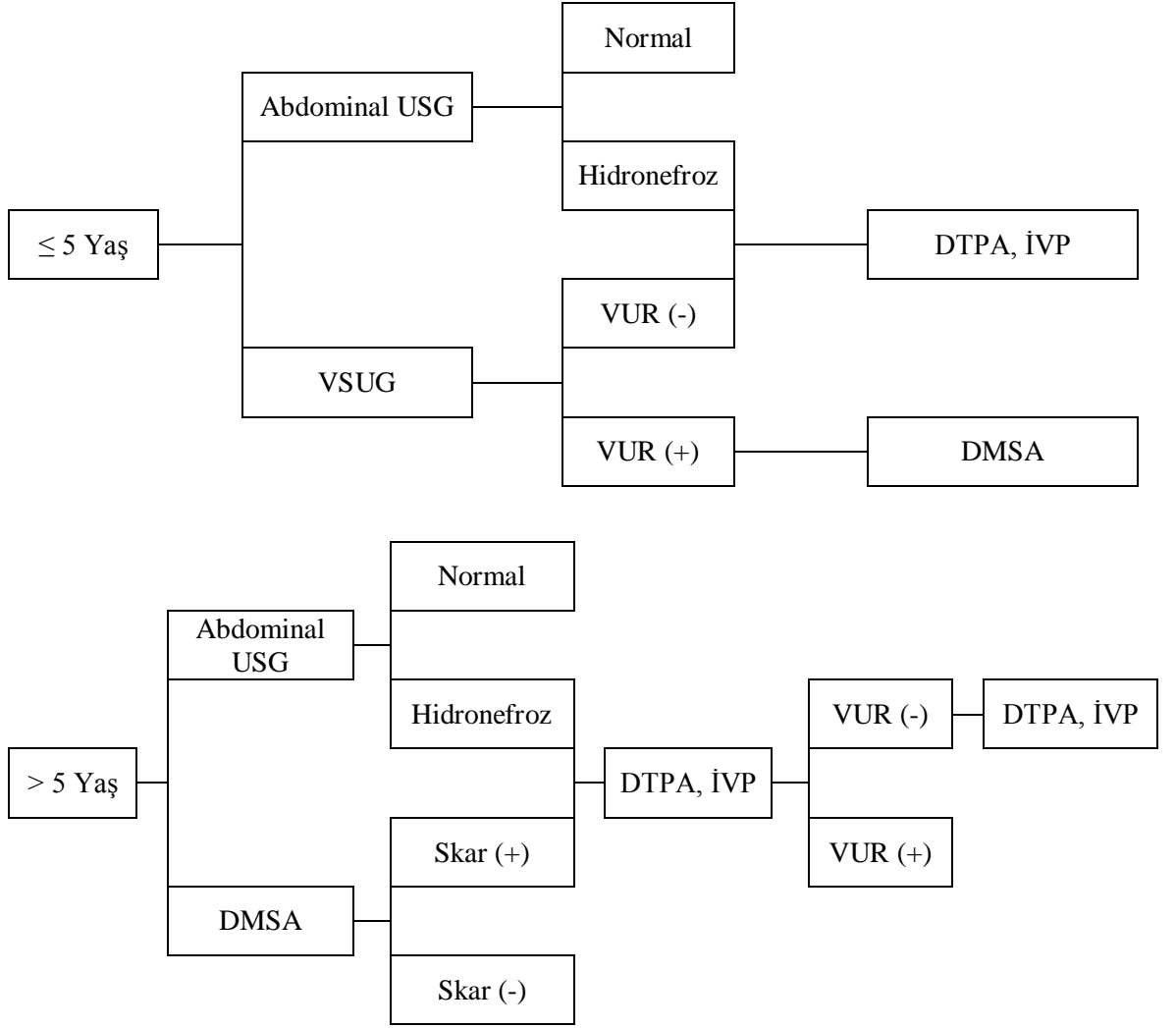
MAG-3 ise böbrekleri daha çok tubuler sekresyon ve az miktarda glomerüler filtrasyonla terk eder. Ölçülen diferansiyel plazma akımı hemen hemen diferansiyel böbrek fonksiyonunu gösterir. Yüksek tubuler sekresyon özelliği nedeniyle böbrek yetersizliği olan hastalarda diğer radyofarmasötiklerden daha iyi sonuç verir. Diüretik renogramda önce çok düşük dozdaki radyofarmasötik madde intravenöz yoldan enjekte edilir. İlk 2-3 dakika içinde maddenin böbrek parankim dokusu tarafından ne ölçüde tutulduğu incelenir ve her iki böbreğin fonksiyonları birbiriyle kıyaslanır. Daha sonra da maddenin böbreklerden atılımı izlenir. Diüretik

renogramda, radyonüklid maddenin diüretikle ve diüretiğe ihtiyaç kalmadan yenidoğan böbreğini beklenenden daha yavaş bir tempoyla terk etmesi normaldir. Bir tıkanıklık varsa madde böbrekte normalden daha uzun kalacaktır . Böbrek, içinde biriken radyoaktif maddeyi kendiliğinden boşaltamıyorsa çalışmanın 20-30 dakikaları arasında intravenöz furosemid verilir ve radyoaktif maddenin böbrekleri ne hızla terk ettiği ve mesaneye doluşu takip edilir. Eğer böbreğin önünde bir obstrüksiyon yoksa, 10-15 dakika içinde böbrekteki radyoaktif maddenin yarılanması gerekir. Üst üriner sistemde bir tıkanıklık varsa yarılanma ömrü 20 dakikanın üzerinde kalır (8).



Resim 2.3: APN sonrası gelişen skarları gösteren DMSA sintigrafisi

- 6) **Retrograd Pyelografi:** Nadiren gerek duyulan bu işlem, genellikle sistoskopi eşliğinde, sıklıkla üreterin taş veya başka bir nedenle tıkalı olduğu durumlarda yapılır. Üretere sistoskopi katater yerleştirildikten sonra kontrast madde verilir ve oblik filmler çekilir.
- 7) **Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR):** ÜSE'nin rutin değerlendirilmesinde bu iki yöntemin de pratik kullanımı yoktur. Komplike enfeksiyon varlığında diğer yöntemlerle tanı konulamıyorsa renal anomalilerin gösterilmesi ve hastalığın yayılımı ile ilgili bilgi verebilir (69).



Şekil 2.1: Üriner enfeksiyonlu çocuklarda önerilen diagnostik görüntüleme yöntemleri

H.TEDAVİ:

Amaç;

- 1) Enfeksiyonu tedavi etmek
- 2) Rekürrensleri önlemek ve tedavi etmek
- 3) Altta yatan anatomik bozukluklar ve işeme disfonksiyonunu tedavi etmek
- 4) Renal hasar oluşumunu önlemektir.

A. Semptomatik tedavi: Dizüri için analjezikler, idrarın asidifikasyonu ile antibakteriyel etkisi arasında paralel ilişki olduğu için askorbik asit ile idrar asitleştirilmesi, hastanın süt, meyve suyu (yaban böğürtleni suyu hariç) ve sodyum

bikarbonat tüketiminden uzak tutulması ve diürez için bol sıvı tüketimi ya da parenteral sıvı tedavisi uygulanabilir. Fakat şu unutulmamalıdır ki idrar pH'sındaki değişikliklerin kullanılan antibiyotiklerin aktivitelerinde de değişiklik yapması olasıdır. Yine aynı şekilde hidrasyonla diürez sağlanmasının bakteriyi dilüe etme, meduller kanlanmayı arttırarak hipertonsiteyi azaltma ve antibakteriyel defans mekanizmalarını aktive etme gibi avantajlarının yanısıra antibiyotik konsantrasyonunu da dilüe etme ve VUR riskini arttırma gibi dezavantajları da mevcuttur (13).

B. Antibiyotik tedavisi: Antimikrobiyal tedavide amaç üriner sistemdeki bakterilerin eradikasyonudur. Bu nedenle tedavi sonuçları, ancak takip idrar kültürleri sonuçlarıyla değerlendirilebilir. Bakteriüri bir hastanın tedaviye 4 farklı yanıtı olabilir (70). Bunlar;

1. Kür: Tedavinin 48. saatinde ve tedavi bitimini takiben 1-2 hafta içinde alınan idrar kültüründe üreme olmaması
2. Persistans:
 - a) Tedavinin 48. saatinde anlamlı bakteriürinin devam etmesi (tedavi başarısızlığı)
 - b) Tedavinin 48. saatinde etken patojenin düşük sayıda üremesi (tedavi başarısızlığı ya da flora kontaminasyonu)
3. Relaps: Tedavinin bitiminden sonraki 2 hafta içinde daha önceki etken patojenin üremesi
4. Reenfeksiyon: İdrarın kemoterapi sonrası veya sırasında sterilizasyondan sonra yeni bir ajanla meydana gelen enfeksiyon.

ÜSE tedavisi hastanın yaşına, hastalığın şiddetine ve beraberinde sistemik bulguların olup olmamasına göre değişmekle beraber bazı özel durumlar hariç ambulator tedaviye olanak sağlar. Şu durumlarda hasta hospitalize edilerek parenteral ilaç tedavisine başlanmalıdır;

- 3 aydan küçük bebekler

- Oral alımı tolere edemeyen hastalar
- Sistemik enfeksiyon bulguları varsa
- İmmun yetmezlik durumu mevcutsa

Ayrıca seçilecek antibiyotik hastanın daha önce kullandığı antibiyotikler, ilaç alerjileri, toplumdaki direnç göz önüne alınarak her hastaya özgül tedavi düzenlenmelidir.

3 Aydan Küçük Bebeklerin Tedavisi:

Bu yaş grubundaki hastalar genellikle hastaneye yatırılarak parenteral tedavi ile izlenirler. Hastanın öyküsü ve daha önce kullanılan tedaviler göz önüne alınarak antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Genellikle ilk seçenek olarak önerilen ampisilin ve aminoglikozid parenteral olarak başlanır. Hastanın durumuna göre 3. kuşak sefalosporin ile birlikte aminoglikozid kombinasyonu da başka bir seçenek olabilir (62,58). Seftriakson yarılanma ömrünün uzun olması sebebiyle ÜSE tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç olabilir ancak yenidoğanlar ve hiperbilirubinemisi olan bebeklerde kaçınılmalıdır. İdrar uygun antibiyoterapi ile tedaviye başlandıktan sonra 24-48 saat içinde steril hale gelir, bakteriüri devam ediyorsa tedavi gelen kültür sonuçlarına göre değiştirilmelidir. Hasta tedavinin 48. saatinde değerlendirilmeli, iyileşme varsa tedaviye devam edilerek 10-14 güne tamamlanmalı, iyileşme yoksa antibiyograma göre tedavi tekrar değerlendirilmelidir. ÜSE tedavisinde parenteral yoldan verilebilecek antibiyotikler tablo 12’de gösterilmiştir.

Tedavi sonrası 24-48 saat içinde USG ve 4-6 hafta sonra yapılmak üzere VSUG planlanır. Uygun tedavi ile idrar 24-48 saat içinde steril hale gelir, ateş ve diğer klinik bulgular 2-3 günde düzelir, piyüri 3-4 günde kaybolur. CRP 4-5 günde, ESR 2-3 haftada normale döner, idrar konsantrasyon defekti ise 2-3 ayda düzelir (71).

Tedaviden 2 gün sonra idrar kültürü yapılır. Bakteriürinin kaybolması tedaviye yanıtın bir göstergesidir. ÜSE öyküsü olan her çocuk anatomik bozukluklar açısından tüm değerlendirmeleri tamamlanıncaya kadar antibiyotik profilaksisine alınmalıdır.

Ayrıca 3-6 ayın altındaki tekrarlayan ÜSE geçiren infantlar, VUR’u olan çocuklar, kısmi obstrüksiyonu olan çocuklar, immunsupresif tedavi alan ya da immun yetmezliği olan çocuklar, alta yatan anomalisi olmaksızın tekrarlayan ÜSE’si olan çocuklara da antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır (72).

Tablo 2.11: ÜSE tedavisinde parenteral yoldan kullanılabilen antibiyotikler

İLAC	GÜNLÜK DOZ	SIKLIK
Aminoglikozidler		
Gentamisin	7,5 mg/kg/gün	3x1
Tobramisin	7,5 mg/kg/gün	3x1
Penisilinler		
Ampisilin	50-100 mg/kg/gün	4x1
Tikarsilin	50-200 mg/kg/gün	3-6x1
Sefalosporinler		
Sefazolin	25-50 mg/kg/gün	3-4x1
Sefotaksim	50-180 mg/kg/gün	4-6x1
Seftriakson	50-75 mg/kg/gün	1-2x1
Seftazidim	90-150 mg/kg/gün	2-3x1

Üç Aydan Büyük Çocukların Tedavisi:

Kusma, ishal, dehidratasyon ve bilinen bir anatomik obstrüksiyonu olmayan ve akut pyelonefrit düşünülmeyen olgularda tedaviye oral yoldan başlanır. Genellikle kültür öncesi ilk seçenek trimetoprim+sulfametaksazol ya da sefalosporinler (sefadroksil, sefaleksil, sefuroksim, sefiksim) önerilmektedir. Alt üriner sistem enfeksiyonu olan olgularda 7-10 günlük tedavi yeterli olmaktadır (72).

APN düşünülüyorsa, hastada 39°C ve üzeri ateş, kusma, yan ağrısı gibi bulgular mevcutsa, hasta hastaneye yatırılarak parenteral antibiyoterapi ve sıvı tedavisine başlanır. Genellikle ampisilin+gentamisin ya da 3. kuşak sefalosporin+aminoglikozid önerilmektedir. Hastanın VSUG ile değerlendirilmesi tamamlanana kadar profilaktik tedavi alması önerilmektedir (26). Üç aydan büyük, komplike olmayan ÜSE’de 1-2 günlük parenteral tedavinin ardından geniş

spektrumlu oral antibiyotik ile 10-14 gün tedaviye devam edilebilir. Oral tedavide kullanılan ilaçlar tablo 13’de gösterilmiştir.

Nitrofurantoin febril ÜSE’de kullanılmamaktadır, çünkü renal dokuda belirgin bir konsantrasyona ulaşamaz. Onyedinci yaşından büyük hastalarda siprofloksasin rezistan mikroorganizmalardan özellikle psödomonas için alternatif bir ajandır. Bununla birlikte çocuklarda florokinolonların klinik kullanımı potansiyel kıkırdak hasarı nedeniyle sınırlandırılmalıdır (57).

Bakteriyel sistit tedavisinde idrar kültürü ve antibiyogram beklenmeden ampirik olarak antibiyotiklere başlanabilir. Hastaların çoğunda 2-3 günlük antibiyotik tedavisi sonucu klinik yanıt alınır ve 5-7 günlük tedavi yeterli olur. Eğer 3 günlük tedavi sonrasında klinik iyileşme sağlanmadıysa yeni bir idrar incelemesi ve kültürü alınmalıdır.

Tablo 2.12: ÜSE’de kullanılan oral antibiyotikler

İLAÇ	GÜNLÜK DOZ	SIKLIK
Penisilinler		
Ampisilin	50-100 mg/kg/gün	4x1
Amoksisilin	20-40 mg/kg/gün	3x1
Amosisilin-Klavulanat	20-40 mg/kg/gün	3x1
Sulfonamidler		
SXT	8 mg/kg/gün	2x1
Sefalosporinler		
Sefalekssin	25-50 mg/kg/gün	4x1
Sefaklor	20 mg/kg/gün	3x1
Sefiksım	8 mg/kg/gün	1-2x1
Sefprozil	30 mg/kg/gün	1-2x1
Lorakarbef	15-30 mg/kg/gün	2x1
Diğer		
Nitrofurantoin	5-7 mg/kg/gün	4x1
Nalidiksik asit	55 mg/kg/gün	4x1

Tekrarlayan ÜSE’lerin tedavisi hastanın yaşına, semptomların şiddetine ve enfeksiyona predispozisyon yaratan anatomik durumun varlığına göre farklılıklar

gösterir. Bu hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı ile ÜSE sıklığı azalmakta ancak ilaç kesildikten sonra tekrar aynı duyarlılık ortaya çıkmaktadır (73).

Fungal ÜSE'ler, uzun süreli antibiyotik kullanımı olan hastalarda, intravenöz kateteri olan çocuklarda, parenteral alimantasyon uygulananlarda ve immunsuprese hastalarda görülebilir. Bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi 100.000cfu/ml'den fazla üreme olursa tedavi edilmesi önerilmektedir. Kateter varsa kateter çıkarılır ve antifungal tedaviye başlanır. Tedavide 50mg/l Amfoterisin B ile 24-48 saat intravezikal irrigasyonun etkili olduğu bildirilmiştir. Sistemik enfeksiyonda 10-14 gün süre ile Amfoterisin B'nin parenteral kullanımı önerilmekte ve flukonazolün de aynı derecede etkin olduğu bildirilmektedir (74).

C. Antibiyotik Profilaksisi:

Tablo 2.13: Profilakside En Sık Kullanılan Antibiyotikler ve Dozları

ANTİBİYOTİK	GÜNLÜK DOZ
Trimetoprim	1-2 mg/kg/gün
SXT	1-2/5-10 mg/kg/gün
Nitrofurantoin	1-2 mg/kg/gün
Nalidiksik asit	30 mg/kg/gün
Sefiksım	1-2 mg/kg/gün
Sefadroksil	3-5 mg/kg/gün
Siprofloksasin	1 mg/kg/gün
Sulfisoksazol	10-20 mg/kg/gün
Amoksisilin	20 mg/kg/gün
Pivmesillinam	3-5 mg/kg/gün

Endikasyonları;

- 1) Bazı araştırmacılar VUR spontan veya cerrahi olarak düzelene kadar profilaksiyi önerirken, diğerleri düşük dereceli VUR'u olan 1-1,5 yaşından büyük çocuklarda profilaksiye gerek olmadığı görüşündedirler (75).

- 2) Sık semptomatik enfeksiyon (yılda üçten fazla) geçiren hastalara, üriner sistemde anatomik veya fonksiyonel bir anormallik olmasa da, 4-6 ay bazen yıllarca profilaksi verilmelidir.
- 3) Bir kez febril ÜSE geçiren yenidoğan ve infantlara bir yaşını doldurana kadar profilaksi önerilebilir.
- 4) Görüntüleme yöntemleri tamamlanana kadar, rekürrensi önlemek için antibiyotik profilaksisi verilmelidir (16).

D. Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi: Prospektif çalışmalara göre, renal tutulumu gösteren semptom ve bulgular mevcut değilse, CRP ve renal konsantrasyon kapasitesi normale, altta yatan anatomik ve fonksiyonel bir anormallik mevcut değilse ABÜ’de tedavi gerekmez. ABÜ’de spontan düzelme sık, rekürrens nadirdir ve semptomatik ÜSE gelişmez. Aksine ABÜ, düşük virülanslı bakteriyel mutantlarla oluştuğu ve daha virülan bakterilerle enfeksiyon oluşumunu engellediği için antibiyotik tedavisi verilmesi hücre duvarı intakt, daha virülan bakterilerle semptomatik enfeksiyona neden olur (16,76).

E. İşeme Disfonksiyonu Tedavisi: Rekürren ÜSE’de işeme disfonksiyonlarının ve konstipasyonun rolünün anlaşılması ile ÜSE tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir. Unstabil detrusör ve küçük kapasiteli mesanede işeme alışkanlıklarının düzenlenmesi (sık işeme, 5-10 dk arayla ikili, üçlü işeme,) ve antikolinergik/spazmolitik ajanlar (oksibutinin hidroklorid) faydalıdır. Büyük kapasiteli mesanesi olan ve nadir miksiyona ihtiyaç duyan büyük kız çocuklarında sık işeme ve uygun bağırsak rejimi önerilmelidir. Detrusör-sfinkter dissinerjisinde, α -adrenerjik antagonistler ve temiz aralıklı kateterizasyon faydalıdır. VUR’lu kızların üçte birinde mevcut olan işeme disfonksiyonu tedavi edilmeden üreteral reimplantasyon yapılırsa başarısızlıkla sonuçlanır, aksine işeme disfonksiyonlarının tedavisi ile VUR’da spontan düzelme olur (16,77).

F. Bağırsak Motilitesinin Düzenlenmesi: Kronik fonksiyonel konstipasyonda, fekal retansiyonun mesane boynuna mekanik basısı ile veya konstipasyon ile disfonksiyonel işemenin sıklıkla beraber bulunması nedeniyle oluşan rezidü idrar, rekürren ÜSE’ye neden olur. Günlük defekasyon alışkanlığı sorgulanmalı, lifden

zengin diyet ve gerektiğinde laksatif ve enemalarla günde bir kez defekasyon sağlanmalı, parazit mevcutsa tedavi edilmelidir (78).

G. Cerrahi Tedavi: Anatomik obstrüksiyon, divertikül, posteroüretal valv, VUR ve ürolithiasisde gerekebilir.

I. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLU HASTANIN İZLEMİ:

Basit sistitlerde bir kez idrar kültür kontrolü yeterliyken, APN'de özellikle komplike olanlarda ilk 3 ay aylık, sonraki 6 ay 2 ayda bir, takiben 3 ayda bir, en az 1 yıl boyunca idrar kültür kontrolü yapılmalıdır. Vaka komplike, renal skarı yok veya minimalse 6 ayda bir abdominal USG ve yılda bir VSUG ile, vaka komplike ve ciddi renal skar mevcutsa 6 ayda bir değişmeli olarak abdominal USG/DMSA ve yılda bir VSUG ile takip edilmelidir (26).

İ. KOMPLİKASYONLAR:

- 1) Tekrarlayan ÜSE
- 2) Skarlaşma ve kronik böbrek yetersizliği
- 3) Hipertansiyon

Tekrarlayan ÜSE: ÜSE'de rekürrens sıklığı hastanın cinsiyetine ve ilk enfeksiyonu geçirme yaşına göre değişkenlik göstermektedir. Bir yaşından önce ilk ÜSE enfeksiyonunu geçiren erkek hastaların %18'inde rekürren enfeksiyonlar geliştiği, bunların da büyük çoğunluğunun ilk ataktan sonraki bir yıl içinde meydana geldiği gösterilmiştir. Eğer ilk enfeksiyon daha geç bir yaşta meydana gelirse, bunların %32'si reenfekte olur. Kız çocuklarında ise neonatal dönemde ilk enfeksiyonunu geçirenlerin %26'sında rekürren enfeksiyon ortaya çıkarken, bunlar erkek çocuklarda olduğu gibi ilk bir yıl içerisinde olma eğilimindedir. Daha geç bir yaşta ilk ÜSE geçiren kız çocukların erkeklere göre daha yüksek insidansla rekürren enfeksiyon geçirdiği bilinmektedir (%40). Bu hastaların yakın izleme alınması gerekmektedir çünkü bu hastaların küçük ama anlamlı bir grubunda (%8) ilk rekürrens 4 yıldan daha uzun bir süre sonra olmuştur (21).

Skarlaşma ve Kronik Böbrek Yetersizliği: SE geçiren hastalarda en önemli sonuç irreversible renal skar gelişmesidir. Bakterinin eradikasyonundan sorumlu olan akut enflamatuvar cevap, aynı zamanda doku hasarından da sorumludur. Seri DMSA incelemeleri ile akut pyelonefritik hasarın %36-52'sinin kalıcı hasarla sonlandığı saptanmıştır (16,79).

Ransley ve Rinsdon, hastada SE, VUR ve intrarenal reflü mevcutsa renal skar riskinin en fazla olduğunu bildirmişlerdir (Big-Bang teorisi). Bu hastalarda, tedavi edilmezlerse %30-60, uygun tedavi edilirlerse %10-20 renal skar (reflü nefropatisi) gelişme riski mevcuttur. VUR şiddeti ile renal hasar oluşması arasında korelasyon mevcut olup, grade 1'de %5, grade 2'de %6, grade 3'de %17, grade 4'te %25 ve grade 5'te %50 renal skar riski mevcuttur (26). Fakat altta yatan anatomik veya fonksiyonel anormalliğin olmadığı SE'de de renal skar gelişebilmektedir. Bunun nedeni P fimbriyal E.koli'lerin üreteral paralizi yaratarak VUR olmasa dahi renal bakteriyel inoklasyona ve renal skar oluşumuna neden olmasıdır (80).

Ancak skar oluşumunda enfeksiyondan başka etkenler de mevcuttur. Yapılan bir çalışmada PUV v.b. bir obstrüksiyonun var olup, enfeksiyonun olmadığı hidrodinamik basınç artışının yol açtığı reflü durumlarında da vasküler değişikliklerin, iskeminin ve diffüz renal skarın oluşabileceği gösterilmiştir. Steril idrar mekanik hasar ile tubuler hasar oluşturduğu gibi immunolojik cevabı uyararak da skar gelişimini arttırabilir.

Renal skar oluşumunda önemli rol oynayan intrarenal reflünün oluşması için gerekli basıncın büyük çocuklarda 20mmHg iken, infantlarda sadece 2mmHg olması, immun sistemin infantlarda tam gelişmemiş olması, SE semptom ve bulgularının infantlarda nonspesifik olması nedeniyle gecikmiş tanı ve tedavi küçük çocukları renal skar gelişme yönünden daha şanssız kılar (81,82). Geçirilen pyelonefrit atağı sayısı arttıka renal skar riski de artar. Enfeksiyona maksimum enflamatuvar yanıt enfeksiyonun 3. gününde oluştuğundan, tedaviye ilk 3 gün içinde başlanarak skar patogenezinde suçlanan enflamatuvar yanıt önlenmelidir. Ayrıca bireysel duyarlılık, bakteriyel virülans, altta yatan anatomik ve fonksiyonel anormallikler de skar oluşumuna yatkınlık sağlar (16).

Son dönem böbrek yetmezlikli tüm hastaların %5-10'unu, 16 yaşından küçük hastaların ise daha çoğunu kronik pyelonefritli vakalar oluşurmaktadır (83). Reflü

nefropatisi ve progresif renal yetmezlik olan hastalarda proteinüri ve glomerüloskleroz patogenezi tartışmalıdır ve başlıca 4 mekanizma; immunolojik hasar, makromoleküler tuzaklanma ve mezengial disfonksiyon, vasküler değişiklikler ve hipertansiyon, glomerüler hiperfiltrasyona yol açan adaptif hemodinamik değişiklikler suçlanmaktadır (84).

Tablo 2.14: Pyelonefritik renal skar gelişiminde risk faktörleri

ÜSE geçirme yaşının küçük olması (<5 yaş, özellikle de <2 yaş)

Pyelonefritik atak sayısı

Tedaviye geç başlanması

Üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel bozuklukları

Bireysel duyarlılık

Bakteriyel virülans

Hipertansiyon: Pyelonefritik renal skarda hipertansiyon gelişme riski, hasarın boyutu ile koreledir ve bilateral skarlı çocukların %15-30'unda 10 yıl içerisinde hipertansiyon gelişir. Bu hastalarda en azından yıllık kan basıncı takibi yapılmalıdır. Hipertansiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonuna veya GFR'nin azalması ile volüm yüklenmesine sekonder gelişir (85).

Skar gelişimi ve hipertansiyon ÜSE'nin en korkulan komplikasyonlarıdır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01/02/2005 ve 01/02/2010 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. ve Çocuk Cerrahisi A.D. polikliniklerinde tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu tanısı almış hastaların klinik bulguları, görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri sonuçları retrospektif olarak incelendi. Olguların tam fizik muayene ve vital bulguları, ağırlık ve boy ölçümleri ve anamnez bilgileri kaydedildi. İki veya daha fazla idrar yolu geçirme tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri: Ateş, dizüri, pollakiüri, oligüri, kusma, karın ağrısı, huzursuzluk, ishal, kabızlık, enürezis, idrar renginde değişme, iştahsızlık ve kilo alamama şikayetleri ile polikliniklerimize başvuran, iki ya da daha fazla sayıda idrar yolu enfeksiyonu geçiren 1-18 yaş arası 50 çocuktan alınan idrar kültürlerinde $\geq 10^5$ cfu/ml bakteri üremesi olanlar çalışmaya dahil edildi. Olguların geçirdikleri tüm ÜSE atakları tarafımızdan teşhis edilmeyip, başka merkezlerde tanı almış ÜSE'leri de mevcuttu. İdrar örnekleri, idrar kontrolü olan çocuklarda perine temizliği yapıldıktan sonra alınan orta akım idrarı ile, idrar kontrolü olmayan çocuklarda ise kateterle alınarak besiyerlerine ekilmişti.

Mikroskopik inceleme: Piyüri ve bakteriüri açısından alınan 10 ml idrar örneği 2 saat içerisinde 3000 rpm hızında 5 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra, x40 büyütmede her mikroskop sahasında 5 veya daha fazla lökosit görülmesi piyüri, herhangi bir sayıda bakteri görülmesi ise bakteriüri olarak değerlendirildi. Bazı idrarların mikroskopik incelemesi ise UF-1000 i Sysmex (Roche) markalı cihazda yapıldı. Her mikrolitre idrarda 30'un üzeri lökosit piyüri, 30'un üzeri eritrosit hematüri ve 100'un üzeri bakteri bakteriüri olarak değerlendirildi.

İdrarın biyokimyasal analizi: Biyokimyasal inceleme için santrifüj edilmemiş, taze idrar kullanıldı. İdrarın asitliği, dansitesi, nitrit reaksiyonu, lökosit esteraz aktivitesi ve diğer biyokimyasal özellikleri için Urisys 2400 Casette (Roche) stripler kullanıldı.

İdrar kültürü çalışması: İdrar kültürleri kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agar (GBL, Türkiye) besiyerlerine ekilmiş ve 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Bu süre sonunda üreyen bakteriler , koloni sayımları yapıldıktan sonra klasik yöntemler ve/veya

uygun API identifikasyon sistemi (Bio Merieux, Fransa) kullanılarak tanımlandı. Antibiyotik duyarlılıkları agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlendi. Müller Hinton agara (GBL, Türkiye) Mc Farland 0,5cc bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonu yayıldıktan sonra tabloda belirtilen antibiyotik diskleri (Bioanalyse, Türkiye) kullanıldı. Antibiyogram panelinde ampisilin (AMP), amoksisilin (AM), sulbaktam-ampisilin (SAM), amoksisilin-klavulanik asit (AMC), sefotaksim (CTX), seftriakson (CRO), sefepim (CFM), seftazidim (CAZ), sulbaktam-sefoperazon (SCF), imipenem (İMP), piperasilin (PİP), piperasilin-tazobaktam (PİP-TZ), gentamisin (CN), amikasin (AK), trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) ve siprofloksasin (CİP) yer aldı. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI)’ya göre değerlendirildi.

Kanların biyokimyal incelemesi: Olguların üre, BUN, kreatinin ve elektrolit analizleri Abbott Architech C-8000 ve Cobas C-501 (Roche-Hitachi) markalı cihazlarda yapıldı.

Görüntüleme yöntemleri olarak DÜSG, USG, VSUG ve Tc99m DMSA sintigrafisi kullanıldı.

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve frekans dağılımı (sayı ve yüzde) olarak tablolar halinde verildi. İstatistiksel değerlendirmelerde ki-kare testi ve varyans analizinden uygun olanı kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde PASW (ver.18) programı kullanıldı. İstatistiksel analizler sonucunda $p < 0,05$ ise sonuç anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma 01/02/2005 ve 01/02/2010 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi polikliniklerine başvuran 50 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 1-17 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş $6,78 \pm 4,0$ yıl idi.

Olguların 43'ü kız (%86), 7'si erkek idi (%14). Yaş gruplarına göre dağılım ise; hastaların 17'si 1-5 yaş arası (%34), 24'ü 5-10 yaş arası (%48), 6'sı 10-15 yaş arası (%12) ve 3'ü 15 yaş üzerinde (%6) idi. (Tablo 4.1)

Olguların vücut ağırlığı ve boy persantilleri değerlendirildiğinde 4 hastanın vücut ağırlığı (%8), 14 hastanın boyu (%28) 3 persantilin altında bulundu. Hem ağırlık hem de boyu 3 persantilin altında olan hasta sayısı 3 (%6) idi. Boyları 3 persantilin altında bulunan 14 hastanın 8'inde meningomyelose mevcut idi.

Tablo 4.1: Demografik özelliklerin dağılımı

	N	%
Cinsiyet		
K	43	86
E	7	14
Yaş		
1-5 yaş	17	34
5-10 yaş	24	48
10-15 yaş	6	12
>15 yaş	3	6
Vücut ağırlığı		
<3p	4	8
3-97p	46	92
Boy		
<3p	14	28
3-97p	36	72
Boy ve vücut ağırlığı		
<3p	3	6

Elli olgunun 8'inde anemi saptanmış olup bunların 7'si demir eksikliği ile uyumlu bulundu. Bir hastanın anemisi de kronik hastalık anemisi olarak kabul edildi.

İki olgunun BUN ve kreatinin değerleri normalden yüksek bulundu. Olguların üre değerlerinin ortalaması $27,4 \pm 26,9$ mg/dl, kreatinin değerlerinin ortalaması ise $0,59 \pm 0,8$ mg/dl olarak bulundu.

Elli olgunun 31'inde (%62) tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonuna predispozisyon yaratabilecek patolojik durum saptandı. Bunlar sıklık sırasıyla; 18 olguda (%58) pelvikaliektazi (5'i primer, 13'ü sekonder gelişen pelvikaliektazi), 17 olguda (%54) vezikoüreteral reflü, 8 olguda (%25) meningomyelosele komplikasyonu olan nörojen mesane, 2 olguda (%6) renal kalkül, 1 olguda (%3) PUV, 1 olguda (%3) fimozis, 1 olguda (%3) rotasyon anomalisi, 1 olguda (%3) UPJ darlığı ve bir olguda (%3) da tek taraflı multikistik displastik böbrek idi. Ayrıca olguların bir tanesinde bifid pelvis, bir tanesinde de iyatrojenik nefrektomi mevcuttu. Fakat bunlar predispozisyon yaratan durum olarak değerlendirilmedi. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: Üriner sistem enfeksiyonu olan olgularda predispozisyon yaratan durumlar

Predispozan durum	n	%
Pelvikalisijel ektazi	18	58
Primer	5	16
Sekonder	13	42
Vezikoüreteral reflü	17	54
Nörojen mesane	8	25
Renal kalkül	2	6
PUV	1	3
Fimozis	1	3
Rotasyon anomalisi	1	3
UPJ darlığı	1	3
Multikistik displastik böbrek	1	3

Vakaların hematüri, piyüri ve bakteriüri değerleri ile idrar kültüründe üreme ilişkisi istatistiksel olarak araştırıldı. Elli olgudan alınan 150 idrarın mikroskopik incelemesinde, 36 tanesinde hematüri (%24), 102 tanesinde bakteriüri (%68) ve 115

tanesinde ise piyüri (%76,7) saptandı. Eritrosit saptanan idrarların 28'inde (%77,8) ($p=0,374$), bakteri saptanan idrarların 90'ında (%88,2) ($p=0,009$), lökosit saptananların ise 97'sinde (%84,3) ($p=0,324$) bakteri üremesi saptandı. Hematüri ve piyüri ile kültürde üreme arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, bakteriüri ile kültürde üreme arasında anlamlı ilişkiye rastlandı. (Tablo 4.3 ve Tablo 4.5)

Tablo 4.3: Olguların idrarlarında eritrosit, bakteri ve lökosit görülme sıklığı

	N	%
Hematüri	36	24
Bakteriüri	102	68
Piyüri	115	76,7

İdrarların biyokimyasal incelemesinde ise 63 nitrit pozitifliği (%42), 116 lökosit esteraz pozitifliği (%77,3) saptandı. (Tablo 4.4) Kültürde bakteri üremesi ile nitrit pozitifliği için ilişkisi anlamlı ($p=0,002$) bulunurken, lökosit esteraz ile kültürde bakteri üremesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p=0,569$). Nitrit pozitif olanların %93,7'sinde bakteri üremesi olurken, lökosit esteraz pozitif olanların %83,6'sında üreme görüldü. (Tablo 4.5)

Tablo 4.4: Olguların idrarlarında lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği sıklığı

Test	N	%
Nitrit reaksiyonu	63	42
Lökosit esteraz	116	77,3

Olguların idrar pH'ları 5 ile 8 arasında olup ortalama değer $6,1\pm 0,8$ idi. Kültürde bakteri üremesi olmayanlarda ortalama pH $5,8\pm 0,6$ iken, üreme olanlarda pH $6,2\pm 0,8$ bulundu ($p=0,093$). Kültürde bakteri üremesi olan grupla olmayan grup arasında pH değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.5: ÜSE'li olgularda kullanılan testlerin pozitifliği ile kültürde üreme arasındaki ilişki

Parametre	Kültürde bakteri üremesi		
	N	%	p
İdrarda eritrosit			
Var	28	77,8	0,374
Yok	96	84,2	
İdrarda lökosit			
Var	97	84,3	0,324
Yok	27	77,1	
İdrarda bakteri			
Var	90	88,2	0,009*
Yok	34	70,8	
İdrarda nitrit			
Var	59	93,7	0,002**
Yok	65	74,7	
İdrarda LE			
Var	97	83,6	0,569
Yok	27	79,4	

*İdrarda bakteri ile idrar kültüründe bakteri üremesi arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

**İdrarda nitrit ile idrar kültüründe bakteri üremesi arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

Toplanan 150 idrar örneğinin 124'ünde (%82) bakteri üremesi saptandı. Bunların 83'ünde (%66,9) E.koli, 16'sında (%12,9) Enterokokus spp, 7'sinde (%5,6) Enterobakter spp, 7'sinde (%5,6) Klebsiella pnömonia, 4'ünde (%3,2) Psödomonas aeruginosa, 4'ünde (%3,2) Staf.Aureus, 1'inde (%0,8) Proteus spp, 1'inde (%0,8) Enterobakter kloake ve 1'inde (%0,8) ise Asinetobakter baumani bulundu. (Tablo 4.6)

Bakteri üremesi açısından yaş grupları arasında anlamlı fark bulundu (P=0,001). (Tablo 4.7)

Tablo 4.6:Olguların kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların genel dağılımı

Bakteri	N=124	%
E.koli	83	66,9
Enterokokus spp	16	12,9
Enterobakter spp	7	5,6
K.pnömonia	7	5,6
P.aeroginosa	4	3,2
S.aureus	4	3,2
Enterobakter kloake	1	0,8
Proteus spp	1	0,8
A.baumani	1	0,8

Tablo 4.7: Olguların yaş gruplarıyla kültürde bakteri üremesi arasındaki ilişki

Yaş grubu	Toplam idrar sayısı	Kültürde üreme	
	N=150	N	%
1-5 yaş	36	31	86,1
5-10 yaş	64	48	75,0
10-15 yaş	42	41	97,6
15 yaş üstü	8	4	50,0

Tüm yaş gruplarında en sık ÜSE etkeni olarak E.koli'ye rastlanırken, hem kız hem erkek çocuklarda da en sık etken olarak E.koli bulundu. (Tablo 4.8 ve Tablo 4.9) Cinsiyetler arasında üreyen mikroorganizmalar açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,166).

Tablo 4.8: Olguların yaş gruplarına göre idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Bakteri	1-5 yaş		5-10 yaş		10-15 yaş		>15 yaş	
	n	%	N	%	n	%	n	%
E.koli	16	44,4	39	60,9	25	59,5	3	37,5
Enterokokus spp	3	8,3	3	4,7	10	23,8	0	0
Enterobakter spp	4	11,1	1	1,6	2	4,8	0	0
K.pnömonia	4	11,1	1	1,6	2	4,8	0	0
Diğer	4	11,1	4	6,3	2	4,8	1	12,5
Üreme yok	5	13,9	16	25,0	1	2,4	4	50,0

Tablo 4.9: Olguların cinsiyetlerine göre idrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Bakteri	Kız		Erkek	
	n	%	n	%
E.koli	78	58,2	5	31,3
Enterokokus spp	14	10,4	2	12,5
Enterobakter spp	3	2,2	4	25,1
K.pnömonia	5	3,7	2	12,5
Diğer	9	6,5	2	12,5
Üreme yok	25	18,7	1	6,3

E.koli predispozan üriner sistem hastalığı bulunan çocuklarda da en sık enfeksiyon ajanı olarak tespit edildi. Mikroorganizmaların dağılımı açısından predispozan üriner sistem patolojisi olan ve olmayanlar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,05). (Tablo 4.10)

Tablo 4.10: Predispozan üriner sistem patolojisi olan ve olmayanlarda kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımları

ÜS patolojisi	Üreme yok		E.koli		Enterokok		Enterobakter		Kl.pnömonia		Diğer		p
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	
Var	24	20,5	66	56,4	8	6,8	6	5,1	6	5,1	7	6,0	0,05
Yok	2	6,1	17	51,5	8	24,2	2	6,1	1	3,0	3	9,1	

Olguların idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç durumu değerlendirildiğinde en sık direncin 68 mikroorganizma ile (%79,1) ampisiline karşı geliştirildiği görüldü. Diğer antibiyotiklere karşı ise, 64 mikroorganizma ile amoksisilin-klavulanik asite (%66,7), 20 mikroorganizma ile sulbaktam-ampisiline (%64,5), 44 mikroorganizma ile trimetoprim-sülfametoksazole (%50,6), 23 mikroorganizma ile piperasiline (%48,9), 30 mikroorganizma ile sefotaksime (%46,9), 32 mikroorganizma ile seftriaksona (%43,8), 4 mikroorganizma ile amoksisiline (%36,4), 27 mikroorganizma ile seftazidime (%33,8), 22 mikroorganizma ile sefepime (%28,9), 28 mikroorganizma ile siprofloksasine (%23,7), 13 mikroorganizma ile gentamisine (%12,4), 11 mikroorganizma ile piperasilin-tazobaktama (%12), 12 mikroorganizma ile sefoperazon-sulbaktama (%11,9), 6 mikroorganizma ile amikasin (%7,1) ve 2 mikroorganizma ile imipenem (%2) karşı direnç geliştiği saptandı. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Olguların idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç durumu

Antibiyotik	n ¹	% ²	Toplam ³
Ampisilin	68	79,1	86
Amoksisilin-klavulanat	64	66,7	96
Sulbaktam-ampisilin	20	64,5	31
Ko-trimoksazol	44	50,6	87
Piperasilin	23	48,9	47
Sefotaksim	30	46,9	64
Seftriakson	32	43,8	73
Amoksisilin	4	36,4	11
Seftazidim	27	33,8	80
Sefepim	22	28,9	76
Siprofloksasin	28	23,7	118
Gentamisin	13	12,4	105
Piperasilin-Tazobaktam	11	12,0	92
Sulbaktam-Sefaperazon	12	11,9	101
Amikasin	6	7,1	84
İmipenem	2	2,0	98

¹:Dirençli suş sayısı ²:Dirençlilerin toplama oranı ³:Antibiyotiğe duyarlılığı değerlendirilen denek sayısı

ÜSE açısından predispozisyonu bulunan olgularda da antibiyotik direnci açısından ilk üç sırayı 56 (%83,6) mikroorganizma ile ampisilin, 55 (%71,4) mikroorganizma ile amoksisilin-klavulanat ve 17 (%70,8) mikroorganizma ile sulbaktam-ampisilin alırken, diğer antibiyotiklere karşı küçük direnç farklılıkları saptandı. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: Predispozisyonu bulunan hastalardaki antibiyotik direnci

Antibiyotik	n	%	Toplam
Ampisilin	56	83,6	67
Amoksisilin-klavulanat	55	71,4	77
Sulbaktam-ampisilin	17	70,8	24
Piperasilin	17	50,0	34
Sefotaksim	26	50,0	52
Ko-trimoksazol	36	49,3	73
Seftriakson	28	45,9	61
Seftazidim	27	39,7	68
Amoksisilin	2	33,3	6
Sefepim	20	31,7	63
Siprofloksasin	26	27,1	96
Sulbaktam-Sefaperazon	10	11,9	84
Gentamisin	9	10,6	85
Piperasilin-Tazobaktam	7	9,6	73
Amikasin	6	8,1	74
İmipenem	2	2,4	83

Kültürde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı tek tek direnç durumu değerlendirildiğinde; ampisilin direncinin üreyen bakteri türüne göre anlamlı düzeyde fark gösterdiği görüldü ($p=0,037$). Ancak her bir tür için çalışılan antibiyogram sayısı dikkate alındığında, bazı türler için bu sayının çok az olması bu farklılığın oluşmasına neden olmuş olabilir.

Amoksisilin ($p=0,266$), sulbaktam-ampisilin ($p=0,066$), seftazidim ($p=0,617$), sefoperazon-sulbaktam ($p=0,541$), imipenem ($p=0,293$), piperasilin-tazobaktam ($p=0,088$), gentamisin ($p=0,175$), amikasin ($p=0,444$) ve trimetoprim-sülfametoksazole ($p=0,089$) direnç açısından bakteri türleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Amoksisilin-klavulanik asit (p=0,019), sefotaksim (p=0,05), seftriakson (p=0,039), sefepim (p=0,045), piperasilin (p=0,028) ve siprofloksasine (p=0,05) karşı direncin üreyen bakteri türüne göre anlamlı düzeyde fark gösterdiği saptandı. Fakat her bir tür için çalışılan antibiyogram sayısı dikkate alındığında, bazı türler için bu sayının çok az olması bu farklılığın oluşmasına neden olmuş olabilir. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: Olguların kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç durumunun değerlendirilmesi

	E.koli		Enterokok		Enterobakter		Kl.pnömonia		Psödomonas		S.aureus		P ³
	n ¹	% ²	n ¹	% ²	n ¹	% ²	n ¹	% ²	n ¹	% ²	n ¹	% ²	
AMP	59	84,7	11	36,3	5	100	5	80	2	100	2	50	0,037
AM	1	100	8	25	-	-	-	-	-	-	2	50	0,266
SAM	16	81,3	8	25	1	100	1	100	-	-	4	50	0,066
AMC	66	69,7	9	22,2	4	100	7	71,4	4	100	4	50	0,019
CTX	50	44	-	-	3	66,7	5	20	4	100	-	-	0,05
CRO	51	39,2	-	-	5	60	7	14,2	4	100	3	66,7	0,039
CFM	60	26,7	1	100	4	25	5	0	4	75	-	-	0,045
CAZ	65	33,8	-	-	5	60	6	16,6	3	33,3	-	-	0,617
SCF	79	12,7	3	0	6	33,3	7	0	4	0	-	-	0,541
İMP	77	0	1	0	6	16,7	7	0	4	25	-	-	0,293
PİP	33	60,6	7	28,6	1	0	2	0	3	0	-	-	0,028
PİP-TZ	67	7,5	9	22,2	5	60	5	0	4	25	-	-	0,088
CN	72	9,7	13	15,4	5	0	5	20	4	0	4	50	0,175
AK	63	6,3	2	0	3	0	6	0	4	0	4	50	0,444
SXT	67	53,7	1	100	4	0	7	28,5	3	33,3	3	66,7	0,089
CİP	81	27,2	14	7,1	6	0	7	14,2	4	0	4	50	0,05

¹Çalışılan toplam antibiyogram sayısı. ²Dirençlilik oranı. ³Ki-kare testine ait anlamlılık düzeyi (p<0,05 anlamlı).

Olguların 31'inde üriner sistemle ilgili daha önceden tanı almış ek patoloji mevcuttu. Üriner ultrasonografileri incelendiğinde ise 29'unun (%60,4) normal olduğu görülürken, 18'inde (%37,5) pelvikalisijel ektazi (5'i primer, 13'ü sekonder pelvikaliektazi), 1'inde (%2) skar, 2'sinde (%4) renal kalkül ve 1'inde (%2) tek taraflı

multikistik displastik böbrek saptandı. 1 olguda (%2) sol böbrek iyatrojenik nefrektomi nedeni ile USG'de görüntülenemedi. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14: Genel hasta topluluğunda üriner USG, DMSA sintigrafisi ve VSUG sonuçlarının dağılımı

Tetkik	Sonuç	N	%
Üriner USG	Toplam	18	
	Normal	29	60,4
	Tek taraflı pelvikaliyektazi	12	25,0
	Çift taraflı pelvikaliyektazi	6	12,5
	Tek taraflı skar	1	2,0
	Çift taraflı skar	0	0
	Kalkül	2	4,0
	Multikistik displastik böbrek	1	2,0
	Rotasyon anomalisi	1	2,0
	Nefrektomi	1	2,0
	Çekilmemiş	2	4,0
DMSA Sintigrafisi	Toplam	43	
	Normal	13	30,2
	Tek taraflı skar	19	44,1
	Çift taraflı skar	11	25,6
	Çekilmemiş	7	14,0
VSUG	Toplam	48	
	Normal	31	64,5
	Grade 1 VUR	5	17,2*
	Grade 2 VUR	9	31,0*
	Grade 3 VUR	6	20,6*
	Grade 4 VUR	4	13,7*
	Grade 5 VUR	5	17,2*
	Tek taraflı VUR	8	16,6
	Çift taraflı VUR	9	18,7
	Çekilmemiş	2	4,0

*Bazı hastalardaki sağ-sol VUR ayrı derecelerden olduğu için her bir VUR ayrı birer reflü gibi değerlendirilmiştir.

DMSA sintigrafisi değerlendirme sonuçlarına göre ise olguların 13'ü (%30,2) normal bulunmuş olup, 19'unda (%44,1) tek taraflı aktivite azlığı, 11'inde (%25,6) çift taraflı aktivite azlığı saptandı. Olguların 7'sine (%14) bu tetkik yapılamadı. (Tablo 4.14)

VSUG'da ise olguların 31'i (%64,5) normal bulunurken, 8'inde (%16,6) tek taraflı, 9'unda (%18,7) çift taraflı VUR saptandı. VUR bulunan olguların 5'inde (%17,2) birinci derece, 9'unda (%31) ikinci derece, 6'sında (%20,6) üçüncü derece, 4'ünde (%13,7) dördüncü derece ve 5'inde (%17,2) beşinci derece reflü gözlemlendi. Olguların 2'sine (%4) VSUG çekilemedi. (Tablo 4.14)

Görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarının birbirleriyle ilişkileri değerlendirildiğinde; VUR olmayan 31 olguda (%64,5) USG'de renal skara rastlanmazken, VUR olan 17 olgudan (%35,3) yalnızca 1'inde (%0,5) renal skar bulunmuş olup VUR ile USG'de saptanan skar arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı ($p=0,134$). (Tablo 4.15)

Yine VUR olmayan 31 olgudan (%64,5) 10'unda (%32) USG'de pelvikalisiyel sistem dilatasyonu bulunurken, VUR olan 17 olgunun (%35,3) 8'inde (%47) pelvikaliektaziye rastlandı. VUR ve pelvikaliektazi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,127$). (Tablo 4.15)

VUR ile DMSA sintigrafisindeki skar görüntüleri ilişkilendirildiğinde ise VUR olmayan 31 olgunun (%64,5) 20'sinde (%64) DMSA'da skar görünürken, VUR olan 17 olgunun 10'unda (%58) skar görülmedi. Yani VUR ile DMSA sintigrafisindeki skar görünümü arasında da anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,501$). (Tablo 4.15)

Tablo 4.15: Olguların görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarının birbirleriyle ilişkisi

VSUG sonucu	USG'de skar			USG'de pelvikaliektazi			DMSA'da skar		
	n	%	p	n	%	P	N	%	P
VUR var	1	6,7	0,134	8	53,3	0,127	10	76,9	0,501
VUR yok	0	0		10	30,3		20	66,7	

VUR'un yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında; 1-5 yaş aralığında bulunan 16 olgunun (%33) 7'sinde (%43,8), 5-10 yaş aralığında bulunan 24 olgunun (%50)

8'inde (%33,3) ve 10-15 yaş aralığında bulunan 6 olgunun (%12,5) 2'sinde (%33,3) VUR saptandı. 15 yaş üzerindeki olgu grubunda VUR'a rastlanmadı. Yaş grupları arasında VUR açısından anlamlı fark bulunmadı (P=0,517). (Tablo 4.16)

Tablo 4.16: Yaş gruplarıyla VUR sıklığı arasındaki ilişki

Yaş grubu	VUR		Toplam hasta sayısı N=48	P
	n	%		
1-5 yaş	7	43,8	16	0,517 (Anlamlı değil)
5-10 yaş	8	33,3	24	
10-15 yaş	2	33,3	6	
15 yaş üstü	0	0	2	

DMSA'da skar varlığının yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında; 1-5 yaş aralığında bulunan 13 olgunun (%30) 3'ünde (%23,1), 5-10 yaş aralığında bulunan 22 olgunun (%51) 5'inde (%22,7), 10-15 yaş aralığında bulunan 6 olgunun (%13) 5'inde (%83,3) ve 15 yaş üstü 2 olgudan (%4) 1'inde (%50) skar saptandı. Yaş grupları arasında skar açısından anlamlı fark bulundu (P=0,037). (Tablo 4.17)

Tablo 4.17: Yaş gruplarıyla skar sıklığı arasındaki ilişki

Yaş grubu	VUR		Toplam hasta sayısı N=48	P
	N	%		
1-5 yaş	3	23,1	13	0,037 (Anlamlı)
5-10 yaş	5	22,7	22	
10-15 yaş	5	83,3	6	
15 yaş üstü	1	50,0	2	

V. TARTIŞMA

ÜSE çocukluk çağının üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık (%20) görülen enfeksiyon hastalığı olmakla birlikte derhal ve uygun şekilde tedavi edilmezse renal skarlaşma ve kronik böbrek yetersizliği gibi geri dönüşsüz tablolara yol açabilir (13).

İlk ÜSE atağından sonraki 6 ay ile 1 yıllık süre içerisinde enfeksiyonun yinelenmesi durumunda tekrarlayan ÜSE'den söz edilir ve çocukluk çağı ÜSE'nin %20-48 oranında tekrarladığı bilinir (4).

Günümüzde ÜSE şüphesi olan tüm hastalarda tedaviye erken başlamak morbidite oranını düşürdüğü için ampirik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. Ancak etkisiz bir antibiyotik seçimi hem etkin olmayan bir tedaviye hem de selektif baskılama yoluyla dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (86,87,88). Bu nedenle mikroorganizmalara karşı antibiyotik direnci periyodik olarak değerlendirilmeli ve özellikle ampirik tedavi seçiminde bu bilgiler dikkate alınmalıdır. Diğer direnç gelişme nedenleri arasında sık tekrarlayan üriner enfeksiyonların varlığı, daha önce hastaneye yatış öyküsünün varlığı, son aylar içinde çocukların antibiyotik tedavisi almış olmalarının etkisi yanısıra, profilaktik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesi sayılabilir (89).

ÜSE yenidoğan dönemi dışında tüm dönemlerde kız çocuklarında erkek çocuklarına göre daha sık görülmektedir. Kız çocuklarında üretranın anatomik yapısı bu sıklığa neden olmaktadır. Ayrıca kız çocuklarında perine temizliğinin uygun yapılmaması enfeksiyonların sık tekrarlamasına ve buna bağlı olarak morbiditenin artmasına neden olmaktadır (90).

Dünyanın çeşitli merkezlerinden yapılan çalışmalarda da kız cinsiyeti üstünlüğü saptanmıştır. Nebigil ve Tümer'in (91) 2591 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada üriner enfeksiyon oranı %24 olup, bu oranın %15,3'ünü kızların, %8,7'sini erkeklerin oluşturduğu bulunmuştur. Ece ve arkadaşlarının (92) çalışmasında toplam 121 hastanın %98'ini kızlar oluştururken, Güner ve arkadaşlarının (93) çalışmasında da hasta grubunun %55,7'sini kız çocukları oluşturmaktaydı. Bizim çalışmamızda da olguların çoğunluğunu (%86) kız çocukları oluşturmaktaydı.

Farklı çalışmalardaki yaş ortalamalarına bakıldığında Yüksel ve ark.'nın (94) araştırmalarında ortalama yaş $5,3\pm 4,1$ yıl olarak bulunmuş ve araştırmamızda ulaştığımız sonuç olan $6,78\pm 4,0$ yıl ile uyumludur. Ece ve ark.'nın (92) çalışmasındaki yaş ortalaması ise $5,0\pm 3,7$ yıldır.

Olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde ise literatürden farklı olarak %34'ünün 1-5 yaş aralığında, %48'inin 5-10 yaş aralığında, %12'sinin 10-15 yaş aralığında ve %6'sının 15 yaş üzerinde olduğu tespit edildi. Çetin ve ark.'nın (95) çalışmasında ÜSE saptanan çocukların %64'ünün 5 yaş ve altında, bunların da yarısının 2 yaş ve altında olduğu bulunmuştur.

Hastaların büyüme eğrileri değerlendirildiğinde, 50 hastanın 14'ünün (%28) boy uzunluklarının 3 persantil altında olduğu görüldü. Bulut ve ark.'nın (96) çalışmasında ise boy eğrileri 3 persantil altında kalan grubun , genel hasta topluluğunun %2,9'unu oluşturduğu bildirilmekteydi. Aradaki belirgin farklılığın çalışmaya katılan hasta grubunun özelliklerinden kaynaklandığını saptadık. Bizim çalışmamızda olguların 8'ini (%16) meningomyelozelli çocuklar oluşturmakta iken, Bulut ve ark.'nın(96) çalışmasındaki hastaların tamamını büyüme ve gelişmede bozukluk oluşturacak başka bir hastalığı olmayan çocuklar oluşturmakta idi.

Vücut ağırlığı persantil eğrilerine bakıldığında çalışmamızda 3 persantilin altında olan hastalar genel hasta topluluğunun %8'ini oluştururken, Bulut ve ark.'nın (96) çalışmasında %4,9 ile benzer sonuçlar göstermektedir.

Çalışmamızda 50 hastanın 8'inde (%16) anemi saptandı ve bunların 7 tanesi demir eksikliği ile uyumlu idi. 1 olguda kronik hastalık anemisi mevcuttu.

Hastaların %62'sinde ÜSE'ye predispozisyon yaratacak üriner sistem patolojisine rastlandı. Bunların da %58'i pelvikaliyektazi, %54'ü VUR, %25'i meningomyelozel ve %21'i diğer patolojilerdi. Ece ve ark.'nın (92) yaptığı benzer bir çalışmada sonuç %38 olarak bildirilmiştir ve bunların %71'ini VUR oluşturmaktadır.

Literatürde ÜSE tanısında kullanılan testlerin tek tek sensitivite ve spesifite oranları sırasıyla, piyüri için %73/81, bakteriüri için %81/83, lökosit esteraz için %83-78 ve nitrit için %53/98 olarak bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda ise idrar tetkiki parametrelerinin pozitiflik oranları, piyüride %76,7, hematüride %24, bakteriüride %68,

lökosit esterazda %77,3 ve nitrit reaksiyonunda %42 olup literatürden küçük farklılıklar göstermekte idi. Bu küçük farklılıkların nedeni hasta grubumuzun tekrarlayan ÜSE'li çocuklardan meydana gelmesi olabilir.

Tekrarlayan ÜSE'de de en sık rastlanan mikroorganizmalar gram negatif enterik bakteriler olup bunlar arasında E.koli ilk sırayı almaktadır. Çalışmamızda da izole edilen bakteriler içinde E.koli %66,9 ile ilk sırada yer alıp, onu sırasıyla Enterokok/Enterobakter spp, Klebsiella pnömonia, Psödomonas aeroginosa ve Staf. aureus takip etmişti. Urbarlı ve ark. (98) gerek poliklinik gerekse yatan hastalarda kültürlerden izolasyon sıklığı açısından ilk üç sırayı E.koli, P.aeroginosa ve Klebsiella cinslerinin aldığını bildirmişlerdi. Bizim çalışmamızdaki enterokok hakimiyetinin nedenini hasta popülasyonundaki üriner sistem patolojisi olan çocukların sıklığına bağlamaktayız. Çünkü üriner sistem patolojisi olan çocuklardaki tekrarlayan ÜSE'de enterokoklar gibi daha az virülan bakteriler patojen hale gelmektedir.

Alpay ve ark. (99) yaptıkları bir araştırmada E.koli %66,4, Klebsiella %4,7, Proteus %16,4, Psödomonas %5,5 sıklıkta izole etmişlerdir. Bayraktar ve ark.'nın 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada ise E.koli %57, Klebsiella %21, Psödomonas %5, Enterobakter %20,8 ve Staf.aureus %7,5 sıklıkta izole edilmiştir.

Güner ve ark.'nın (93) araştırmalarında ise kız ve erkeklerde sırasıyla E.koli %77,7/40,9, Klebsiella %11,9/20,6, Proteus spp %7,9/32,7 ve diğerleri %2,6/5,7 sıklıkta üreme saptanmıştır.

Aynı yıl içinde ülkemizin farklı illerinde yapılan üç ayrı araştırmada; Isparta'da Ayata ve ark.'nın (100) yapmış oldukları araştırmada E.koli %63, Klebsiella %18, Proteus %10, Ankara'da Gündüz ve ark.'nın (101) aynı konulu araştırmalarında E.koli %51, Klebsiella %14, Proteus %6, Psödomonas %3, Enterobakter %26, Samsun'da Ulubay ve ark.'nın (102) yaptıkları araştırmada E.koli %65,7, Proteus %8,5, Psödomonas %2,8, Enterobakter %5,7, Enterokok %5,7 sıklıkta izole edilmiştir.

Yurt dışından yapılan araştırmalarda da en yaygın olarak üretilen mikroorganizma E.koli olmakla beraber, ülkemizde yapılan araştırmalarda olduğu gibi dağılım yelpazesi geniştir. Mc Loughin ve ark. (103) 2003 yılında Amerika'da yaptıkları bir araştırmada E.koli üreme insidansını %89, Klebsiella %3,7, Proteus %1,2, Enterobakter %1,2, Enterokok %3,7, Stafilokok ise %1,2 sıklıkta bulmuştur. Belçika'da yapılan çok

merkezli bir çalışmaya (104) göre Enterobakter'in %73,3 oranıyla en sık ve Klebsiella'nın ise %4,3 ile ikinci sıklıkla izole edildiği bildirilmiştir. İsveç'ten bildirilen çok merkezli uluslararası epidemiyolojik bir çalışmaya (105) göre E.koli %80 oranında en sık izole edilen etken olmuş ve bunu diğer Enterobakter ailesi üyeleri %12,7 ile ve Staf.saprofitikus %6,3 ile izlemiştir.

Tekrarlayan ÜSE'de etken mikroorganizma cinsleri ve bunların antibiyotiklere duyarlılıkları farklılıklar gösterebilmektedir. ÜSE'nin tedavisinin çok defa ampirik olarak başlatılması, etkenlerin antibiyotiklere duyarlılık özelliklerinin bilinmesinin önemini daha da arttırmaktadır (98,106).

Antimikrobiyal etkenlere direnç kromozomal, plazmid yoluyla ya da transpozon geçişli olup beta laktamaz gibi modifiye edici enzim sistemleri, membran permeabilitesinin porinlerin değişimi nedeniyle modifikasyonu veya penetre olan ilacın hücre içine birikmeden dışarı pompalanması ile gelişebilir (107). E.koli başta olmak üzere pek çok gram negatif bakteri R plazmidleri vasıtasıyla direnç geni aktarımı ile antibiyotiklere direnç geliştirmektedir.

Yapılan çalışmalarda oldukça farklı direnç oranları saptanmıştır. Bunun nedeni değerlendirilen hasta popülasyonundaki farklılıklara bağlı olabilir.

Çalışmamıza alınan idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı dirençleri genel olarak değerlendirildiğinde en sık direncin AMP'e (%79,1) karşı geliştiğini saptadık. İlk üç sırada yer alan diğer antibiyotikler ise AMC (%66,7) ve SAM (%64,5) idi. SXT (%50,6) dördüncü sırayı almakta iken, en az direnç İMP'e (%2) karşı gelişmiş olarak bulundu.

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna predispozisyon oluşturacak üriner sistem patolojisi olanlarda ise AMP'e %83,6, AMC'ye %71,4 ve SAM'a %70,8 oranında gelişen direnç oranları ilk üç sırayı oluşturmakta idi.

Tüzün ve ark.'nın (108) yaptığı bir çalışmada AMP'e %67,6, SXT'ye %46,8, AMC'ye %29,1, CRO'ya %16,8 ve AK'a %9,5 oranında direnç geliştiği gözlemlendi.

Gram negatif çomakların etken olduğu tekrarlayan ÜSE'nin tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara giderek artan direnç gelişimi bildirilmektedir. Ülkemizde de

yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı gelişen yüksek antibiyotik direnci tedavi seçiminde hekimleri zor durumda bırakmaktadır (116).

Çalışmamızda izole edilen E.koli suşlarının AMP'e karşı yüksek oranda (%84,7) direnci saptanırken, bunu SAM (%81) ve AMC (%69,7) takip etti. SXT'ye karşı direnç %53,7 oranında bulunurken, çocukluk çağında az kullanılan antibiyotiklerden özellikle PİP (%60,6) ve CİP'e (%27,2) karşı gelişen yüksek direnç oranları dikkat çekiciydi. Az kullanılmasına rağmen belirgin oranda görülen bu direncin nedeni E.koli'nin direnç genlerini plazmidler aracılığıyla aynı ortamda bulunan başka bir mikroorganizmadan ve/veya başka bir kişiden almasına bağlı olabilir. Plazmid aracılığıyla direnç geliştiren bu suşlar, kişiden kişiye bulaşarak direncin yayılmasını da sağlayabilir (109). Parenteral antibiyotiklerden AK (%6,3) ve İMP'e (%0) karşı oldukça düşük direnç oranları saptandı. Çalışmamız bize AMP, SAM, AMC ve SXT gibi ampirik tedavide sık kullanılan antibiyotiklerin aslında doğru birer seçenek olmadığını gösterdi.

Cesur ve ark.'nın (110) yaptığı bir çalışmada E.koli suşlarında AMP'e %70, SXT'ye %53, CİP'e %18 ve AK'a %26, Tolun ve ark.'nın (111) yaptığı çalışmada ise AMP'e %50,2, SXT'ye %31,2, CİP'e %11,6 direnç oranları saptamışlardır. Bayraktar ve ark. (112) E.koli suşlarında AMP'e %69, SXT'ye %39, CİP'e %17 ve AK'a %36 direnç tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda AK, E.koli ile oluşan ÜSE'de hala iyi bir seçenek olarak görülürken (%6,3 direnç), Cesur ve ark.'nın (110) çalışmasında %26 oranında yüksek sayılabilecek direnç oranı göstererek iyi bir seçenek olmaktan çıkmıştır. Bu farklılıkların çalışmaların yapıldığı toplulukların özellikleri ve bölgesel farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. (Tablo 5.1)

Yurt dışı yayınlar ise direnç konusunda bizim verilerimiz gibi yüksek oranlardan bahsetmese de ampirik tedavide kullanımda tedavi başarısızlığına yol açabilecek direnç oranları bulunmuştur. Bu yüksek direnç oranlarına örnek olarak; Nijerya'da ateş yakınması ile acil servise başvuran 5 yaş altı çocuklarda yapılan bir çalışmada (113) en sık saptanan etkenin E.koli olduğu belirlenmiş, SXT'ye yüksek oranda direnç saptanmıştır. Yine Tunus'ta Bouallegue ve ark. (114) tarafından yapılan bir çalışmada E.koli için SXT direnci %40, Almanya'da Pape ve ark. (115) tarafından yapılan bir çalışmada ise %42 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz SXT direnci

(%53,7) yurt içi yayınlarla benzerlik gösterirken, yurt dışı yayınlara göre biraz farklılık göstermektedir. (Tablo 5.1)

Üstün ve ark.'nın (116) yaptığı çalışmada E.koli'nin AK (%0), CN (%8), ve CİP'e (%29) karşı geliştirdiği direnç bizim çalışmamızla hemen hemen benzer bulunurken, AMP (%48) ve CRO'ya (%10) karşı gelişen direnç bizim çalışmamıza göre oldukça düşük bulunmuştur. (Tablo 5.1) Arıkan ve ark. (117) 1995 yılında yaptığı çalışmada ise, E.koli suşlarının AMP'e %68, SAM'a %53, AMC'ye %68, CXM'ye %25 ve CTX'e %1 oranında dirençli olduğu gösterilmiştir. Vurgun ve ark.'nın (118) 1995-1996 yıllarında yaptığı araştırmada E.koli suşlarının CRO (%35), CXM (%72), AK (%11), CN (%14) ve SXT'ye (%50) karşı geliştirmiş olduğu direnç bizim çalışmamızla benzerlik gösterirken, CİP'e (%7) karşı bulunan direnç bizimkine göre oldukça düşüktür.

Mir ve ark.'nın (119) 1995-1996 yıllarında yaptığı bir çalışmada E.koli suşlarının SXT'ye (%45) karşı geliştirmiş olduğu direnç bizim çalışmamızla benzer bulunmuştur.

Aynı bölgede seneler içerisinde bile mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç oranları değişmektedir. Ekim ve ark.'nın (120) yaptığı bir çalışmada 1992 yılı içerisinde E.koli suşlarında AMP'e %54,1, SXT'ye %40,8, TB'ye %13,5, AK'a %1,6, CFM'ye %1,9 ve CRO'ya %2,4 oranında direnç saptanmışken, aynı değerlendirme 1996 yılında üretilen E.koli suşlarında yapılmış ve direnç oranları AMP'e %76,4, SXT'ye %64,4, TB'ye %11,7, AK'a %7, CFM'ye %4,1 ve CRO'ya %1,4 sıklıkta bulunmuştur. (Tablo 5.1)

Ayata ve ark.'nın (121) 1996 yılında yaptıkları çalışmada E. koli'lerin AMP (%57) ve SXT'ye (%11) karşı geliştirmiş olduğu direnç bizimine göre oldukça düşük bulunurken, AK (%9), CN'ye (%3) karşı direnç oranları bizim çalışmamızla benzer bulunmuştur. Yegane ve ark. (122) ve Gökçe ve ark.'nın (123) yaptıkları araştırmalarda E.koli suşlarının CRO, CXM, AK, CN ve SXT'ye karşı direnç oranları birbirine yakın olarak bulunmuş olup sırasıyla şöyledir; CRO %0-9, CXM %10-19, AK %0-0, CN %2-0 ve SXT %45-33. Yüksel ve ark.'nın (94) 2003 yılında yaptıkları araştırmada AMP (%73), AK (%5), CN (%14) ve SXT'ye (%63) karşı bulunan E.koli direnci bizim çalışmamızla benzerlik gösterirken, CRO (%8) ve CİP (%12) dirençleri bizim çalışmamıza göre düşük bulunmuştur.

Tablo 5.1: Ülkemizde çeşitli çalışmalarda E.koli suşlarında saptanan direnç oranları

Araştırma	Yıl	AMP	CRO	CXM	AK	CN	CİP	PİP	SXT
Vurgun ve ark. (118)	1995-1996	-	35	72	11	14	7	-	50
Mir ve ark. (119)	1995-1996	-	-	10	-	-	-	-	45
Ekim ve ark. (120)	1996	76	1	-	7	-	-	-	64
Ayata ve ark. (121)	1996	57	-	-	9	3	-	-	11
Yegane ve ark. (122)	1998-2001	-	0	10	0	2	-	-	45
Gökçe ve ark.(123)	2001-2003	63	9	19	0	0	0	-	33
Yüksel ve ark. (94)	2003	73	8	-	5	14	12	-	63
Çatal ve ark. (124)	2000-2006	70	10	8	4	10	5	50	45
Aydemir ve ark. (125)	2004-2007	68	10	10	3	8	8	-	55
Cebe ve ark. (126)	2006-2007	-	13	31	4	12	-	44	44
Çetin ve ark. (95)	-	79	7	30	12	7	-	-	82
Üstün ve ark. (115)	2008	48	10	12	0	8	29	26	39
Bu çalışma	2005-2010	84,7	39,2	-	6,3	9,7	27,2	60,6	53,7

Çatal ve ark. (124) ve Aydemir ve ark. (125) çalışmalarında hemen hemen eşdeğer direnç oranları bulunmuştur. Çatal ve ark. AMP'e karşı %70, CRO'ya %10, CXM'ye %8, AK'a %4, CN'ye %10, CİP'e %5 ve SXT'ye %45 direnç bulurken, Aydemir ve ark. AMP'e karşı %68, CRO'ya %10, CXM'ye %10, AK'a %3, CN'ye %8, CİP'e %8 ve SXT'ye %55 direnç oranları tespit etmişlerdir. Cebe ve ark. (126) 2006-2007 yıllarında yaptıkları araştırmada CRO'ya karşı %13, CXM'ye %31, AK'a %4, CN'ye %12, PİP'e %44 ve SXT'ye %44 direnç saptamışlarken, Çetin ve ark.'nın (95) çalışmasında bu oranlar, AMP %79, CRO %7, CXM %30, AK %12, CN %7 ve SXT %82 şeklinde bulunmuştur.

İspanya'da 1992 yılında Beunders ve ark.'nın (127) yaptığı bir çalışmada; pratisyen hekimlerin %42'sinin alt üriner sistem enfeksiyonlarında SXT'yi ilk seçenek ilaç olarak tercih ettikleri bildirilmektedir. Aynı grubun yaptığı araştırmada 1992 yılında 1982 yılına göre E.koli'ye direncin SXT için %14'den %28'e, AM için ise %24'den %54'e yükseldiği görülmüştür.

Enterokokların en sık neden olduğu enfeksiyonlar ÜSE'dir. Enterokokal enfeksiyonlar daha çok altta yatan üriner sistem anomalileri olan kişilerde enfeksiyon

etkeni olarak tespit edilmektedirler (128,129). Kuzey Amerika’da (130) bir poliklinikte takip edilen hastaların idrar izolatlarının %6,6’sında etken olarak enterokoklar izole edilmişken, benzer sonuç İngiltere’den (131) yapılmış bir yayında 1291 üriner izolatın %6’sının enterokoklardan oluştuğu şeklinde gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki %12,9 şeklinde bulunan yüksek sonucun hasta topluluğumuzun %62’sinde var olan üriner sistem patolojilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü enterokok enfeksiyonlarındaki olası risk faktörleri; sonda kullanımı, yapısal anomaliler ve önceden antimikrobiyal kullanımı şeklinde bildirilmiştir (132).

Çalışmamızda enterokokların da en sık direnç geliştirdiği antibiyotik %36,3 oranı ile AMP olarak saptanırken, bunu %28,6 ile PİP ve %25 ile AM ve SAM takip etmektedir. Bizim antibiyogramlarımızda bulunmamakla birlikte enterokoklar için özellikle de nozokomiyal enfeksiyonlarda glikopeptid direncinin önemli bir sorun olmaya başladığı bildirilmektedir (132).

Topladığımız idrar örneklerinde üreyen mikroorganizmalar içerisinde Enterobakter spp. ve K.pnömonia %5,6’lık oranlarla üremede üçüncü sırayı almaktaydı.

Enterobakterlerin antibiyotiklere karşı direnci değerlendirildiğinde, AMP ve AMC’e karşı %100 direnç geliştiği görülürken, CTX’ye %66,7, CRO, CAZ ve PİP-TZ’ye %60 oranında direnç geliştiği görüldü. Yalnızca bir idrar örneğinde çalışılan SAM direnci %100 görülmesine rağmen, tek bir örnekle anlamlı sonuca ulaşılamayacağı için değerlendirmeye alınmadı.

Tolun ve ark. (111) enterobakter suşları için AMP’e %72,9, SXT’ye %24,3 ve CİP’e %4,5 bulurken, Bayraktar ve ark. (112) AMP’e %6,7, SXT’ye %36, CİP’e %12 oranında direnç geliştiğini saptadılar.

Bizim çalışmamızda son iki çalışmadan çok farklı bulunan, enterokoklar için SXT (%0) ve CİP (%16,6) direncinin nedeninin bu bakteri ile ilgili az sayıda antibiyogram çalışması bulunması, ikinci nedeninin ise farklı hasta toplulukları olduğunu düşünmekteyiz.

K.pnömonia, insan sağlığı açısından çok önemli olan nozokomiyal enfeksiyonlar, ÜSYE’ler, ÜSE’ler ve yara enfeksiyonları oluşmasında rol alan fırsatçı patojenlerdir (133,134). Üriner sistem ve nozokomiyal enfeksiyonlara yaygın olarak neden olan

bakteriler sıralamasında E.koli'den sonra ikinci sıradadır (135,136,137). K.pnömonia tarafından meydana gelen pyelit, pyelonefrit ve sistit şeklinde ortaya çıkan enfeksiyonların antibiyotiklere oldukça dirençli oldukları görülmüştür (138,139).

Bizim çalışmamızda ise izole ettiğimiz K.pnömonia suşlarında %20 oranında CTX, %14,2 oranında CRO ve %16,6 oranında CAZ direnci saptandı. CTX ve CRO'ya karşı direnç oranları benzerlik gösterirken, CAZ'a karşı literatürün aksine hala düşük direnç oranları görüldü. K.pnömonia suşlarının antibiyotiklere direnç oranları incelendiğinde, Aladağ ve ark.'nın (140) yaptığı bir çalışmada AMP'e %96, CTX'ye %22,4, CAZ'a %22,4, CRO'ya %19,2, AK'a %8, CN'ye %15,2, CİP'e %15,2 ve SCF'ye %5,6 direnç geliştiği saptanmıştır. (Tablo 5.2) Ulutürk ve ark. (141) ÜSE'li hastalardan izole ettikleri K.pnömonia suşlarının hemen hemen tümünün AMP'e direnç gösterdiğini saptamışlardır. Diğer çalışmalarda K.pnömonia suşlarının AMP'e karşı direnç oranlarını Rahman ve ark. %95,5 (142), Finkelstein ve ark. %93 (143), Ay ve ark. (144) %91 olarak tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda AMP direnci K.pnömonia için %80 sıklıkta bulunmuş olup diğer çalışmalardan biraz düşüktür. Bunun nedeni çalışma yaptığımız hasta grubunda üriner sistem patolojisi olanların sık olması ve bundan dolayı da mikroorganizmaların sıklık sıralamasında enterokokların klebsiellaların önüne geçmesi ve K.pnömonia suşlarıyla çalışılan antibiyogram sayısının beş olgu ile sınırlı olması olabilir.

Ay ve ark. (144) çalışmalarında üriner sistem ve diğer klinik materyallerden izole ettikleri K.pnömonia suşlarına karşı gelişen CAZ direncini %5 ve CRO direncini ise %20 oranında bulmuşlardır. Shehabi ve ark. (137) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri K.pnömonia suşlarının CTX direncini 1994 yılında %29, 3 yıl sonra %30 olarak, CRO direncini 1994 yılında %33, 1997 yılında %40, CAZ direncini 1994 yılında %29, 3 yıl sonra %80 olarak tespit etmişler, CTX ve CRO dirençleri çok değişmezken, CAZ direncinin yüksek oranda arttığı inancına varmışlardır. (Tablo 5.2)

Rahman ve ark. (142) ÜSE'ye neden olan K.pnömonia suşlarının SCF'ye karşı direncini %25,8 olarak saptamışken, bizim çalışmamızdaki tüm suşların SCF'ye duyarlı olduğu görüldü. Üstün ve ark.'nın (115) yaptığı bir çalışmada K.pnömonia suşlarının CRO'ya direnci %6, CAZ'a %4, AK'a %1, CN'ye %4, CİP'e %15, PİP'e %20, SXT'ye %20 bulunurken, bizim çalışmamızda bu oranlar CRO için %14,2, CAZ için %16,6, AK

için %0, CN için %20, CİP için %14,2, PİP için %0 ve SXT için %28,5 olarak bulunmuş olup bir kaç küçük farklılık dışında benzerlik göstermektedir. (Tablo 5.2)

Tablo 5.2: Ülkemizde çeşitli çalışmalarda Klebsiella pnömonia suşlarında saptanan direnç oranları

Araştırma	SXT	AMP	PİP	CTX	CAZ	CRO	AK	CN	CİP	SCF
Aladağ ve ark.	-	96	-	22,4	22,4	19,2	8	15,2	15,2	5,6
Shehabi ve ark.	-	-	-	29	29	33	-	-	-	-
Üstün ve ark.	20	-	20	-	4	6	1	4	15	-
Bizim çalışmamız	28,5	80	0	28,5	16,6	14,2	0	20	14,2	0

Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalardaki antibiyotik direnç oranlarının, büyük oranda benzerlik gösterdiği görülmektedir. (Tablo 5.2) Diğer çalışmaların antibiyogramlarında yer almayan AMC, bizim çalışmamızda AMP'den sonra direncin en yüksek oranda geliştiği ikinci antibiyotiktir (%71,4).

Kültürlerimizde diğer üreyen mikroorganizmalar olan S.aureus, P.aeruginosa, Proteus spp ve A.baumani sayılarının toplam mikroorganizma sayısının %8'inden az olması nedeniyle anlamlı sonuçlar verebilecek antibiyogram sonuçlarına ulaşamayacağı için tartışması yapılamamıştır.

Tüm çalışmalara bakıldığında ÜSE tedavisinde gelişen yüksek direnç nedeniyle tek başına AMP kullanımı önerilmemekte olup, beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörlü penisilin grubunun tedavide ilk seçenek olması durumunda bile antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarının mutlaka değerlendirilmesinin gerekliliği ortaya konulmuştur (116).

AK ise oldukça uzun yıllar kullanılan bir antibiyotik olmasına karşın, parenteral kullanımından dolayı ampirik tedavide ilk tercih olmaması nedeniyle tüm ÜSE etkenleri üzerinde etkinliğini korumaktadır.

Tüm çalışmalardan çıkarılan ortak sonuç antibiyotik dirençlerinin bölgeler arası değişiklik gösterebileceği gibi zaman içerisinde aynı bölgede bile farklılıklar gösterebileceği olup, bu nedenle periyodik olarak direnç araştırmalarının yapılması ve hekimlerin tedavilerini bu çalışmalar doğrultusunda yönetmeleri gerekliliğidir.

İdrar yolu enfeksiyonlu hastayı izlerken üriner traktusun durumunu araştırmak enfeksiyonun nedenini göstermek ve tekrarları önlemek için gereklidir. Uygun tetkiklerle böbreklerde skar bulunup bulunmadığını, VUR varlığını, böbrek taşı ve diğer obstrüksiyon yapan nedenleri göstermek önemlidir (145,146).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, USG'nin özellikle obstrüksiyon varlığını, renal büyümeyi ve APN ile uyumlu parankimal değişiklikleri saptamada etkili olduğu, ancak skar varlığı ve reflüyü tanımada yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle ÜSE'li bir çocuğun araştırılması esnasında USG'nin tek başına yeterli olamayacağı, mutlaka VSUG ve renal sintigrafinin de istenmesi gerektiği belirtilmiştir (92).

Hoberman ve ark.'nın (147) yaptığı araştırmada ÜSE'li çocukların %12'sinde sonografik anormallikler belirlenmiştir. Alon ve ark.'nın (148) araştırmalarında %84,7 hastanın radyolojik değerlendirme sonucunun normal olduğu, %7,2'sinde minör patolojiler, %8,1'inde ise hidronefroz ve/veya hidroüreter bulunduğu bildirilmiştir. Gelfand ve ark.'nın (149) yaptıkları araştırmada ise ÜSE nedeniyle USG ile değerlendirilen hastaların %16,7'sinde patoloji saptanmış olup, en sık görülen patoloji %3,2 sıklıkla pelvikalisiyel dilatasyon olmuştur.

Yaptığımız çalışmada ise USG ile değerlendirilen hastaların %39,5'inde patoloji saptanmış ve bu patolojilerin %37,5 oranında tek veya çift taraflı pelvikalisiyel sistem dilatasyonu olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki yüksek sonografik patoloji sıklığının nedeni olarak, 50 kişilik hasta grubumuzdan 17 tanesinde VUR'un mevcut olması düşünölmüştür.

ÜSE öyküsü bulunmayan bir popölyasyonda VUR insidansı oldukça düşüktür. Bir çok farklı çalışmanın verileri birlikte değerlendirildiğinde radyolojik olarak incelenen sağlıklı yenidoğan ve çocuklarda VUR sıklığı %0,4 olarak bulunmuştur (150). Ancak ÜSE bulunan çocuklarda VUR'a daha sık rastlanmaktadır (151). Çalışmamızda tekrarlayan ÜSE'li çocuklarda VUR sıklığı %35 bulundu. Başka çalışmalarda %27,2 (92), %37,2 (152) ve %28,3 (153) olarak bildirilmiştir. Çeşitli alışmalarda VUR'un ÜSE'ye predispozisyon oluşturduğunu öne süren sonuçlar olduğu gibi, VUR'lu çocuklarda ÜSE riskinin artmadığını bildiren araştırmalar da vardır.

VUR sıklığının genel popölyasyonda küçük çocuklarda daha yüksek olduğu ve yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir (151) fakat biz çalışmamızda yaşla birlikte VUR

sıklığında bir değişiklik olmadığı sonucuna vardık. VUR bulunan 17 hastamızın yedisi 1-5 yaş grubundan, sekizi 5-10 yaş grubundan, ikisi ise 10-15 yaş grubundan idi. Bunun olası sebebi hasta grubumuzun VUR sıklığının çok yüksek olduğu tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu çocuklardan seçilmiş olması olabilir.

Biz hastalarımızın %69'unda renal skar saptadık. Bu oran benzer bir çalışmada %35,5(92), diğer çalışmalarda ise %34,5 (152) ve %37,2 (154) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu oranın yüksek olmasının nedeni hastalarımızın %35 gibi yüksek bir oranında VUR'un mevcut olması olabilir.

Yaş ile pyelonefrite bağlı skar gelişimi arasında bir ilişki bulunduğuna ve küçük çocuklarda skar riskinin daha fazla olduğuna dair genel bir inanış vardır (151). Ancak Benador ve ark.'nın (81) yaptığı bir çalışmada, APN sonrası skar riskinin artan yaşla beraber azalmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da DMSA'da skar saptanan otuz hastanın yedisinin 1-5 yaş aralığında, onaltısının 5-10 yaş aralığında, beşinin 10-15 yaş aralığında ve ikisinin 15 yaş üzerinde olduğunu gördük. Bizim çalışmamız da Benador ve ark.'nın (81) yaptığı çalışmayla benzer sonuçlar vermiştir. Hatta çalışmamıza katılan hasta grubunda piyelonefrite bağlı skarın en sık görüldüğü yaş grubu olarak 10-15 yaş aralığı tespit edildi.

Bizim hasta grubumuzda VUR bulunan çocukların %76,9'unda renal skar saptanırken, skarlı böbreklerin %33,3'ü VUR ile birlikte idi. Skar bulunan hastaların bir tanesine VSUG yapılamamıştı. Ece ve ark.'nın (92) yaptığı çalışmada bu oranlar sırasıyla %60,6 ve %46,5 olarak bulunmuştu. Gleeson ve Gordon'un (152) çalışmasında VUR'lu çocukların %61,9'unda skar mevcuttu.

Çalışmamızda USG ile tespit edilen skar yönünden yüksek oranda yanlış negatif sonuçlar bulundu. DMSA sintigrafisinde skar tespit edilen otuz hastanın yalnızca bir tanesinde (%3) USG ile skar tespit edildi. Ece ve ark.'nın (92) yaptığı çalışmada ise bu oran %30 olarak bulunmuştu. Çalışmamızda skar saptanması açısından USG'nin sensitivitesi %3,3, spesifitesi %100 olarak bulundu. USG ile incelemede pelvikalisiyel ektazi açısından ise VSUG'da VUR bulunan onyediyi hastanın sekizinde (%53,3) pozitif sonuçlar elde edildi.

Bir çok diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamız da çocukluk çağı ÜSE'lerinin tetkik edilmesinde yalnız başına USG'nin yeterli olmadığını

doğrulamaktadır. USG prenatal dönemdeki obstrüksiyondan dolayı olan fiks dilatasyonu göstermede değerli bulunsa da ileri dönemdeki akut enfeksiyon bulguları ve skarı göstermede yetersiz bulunmuştur (155). Yine de girişimsel olmaması ve radyasyona maruziyete yol açmaması açısından günümüzde değerini korumaktadır. Fakat başarısının tetkiki yapan kişinin tecrübesine bağımlı olması ve sonuçların geriye dönük olarak tekrar değerlendirilememesi açısından tekrarlayan ÜSE'li çocuklarda en az iki görüntüleme yöntemi kullanılmalı ve bu yöntemlerden biri USG, diğeri ise VSUG olmalıdır.

Direnç çalışmalarından çıkan ortak sonuç ise AMP, SAM, AM ve AMC gibi pratikte çok kullanılan ampirik tedavi seçeneklerinin üriner enfeksiyonda etkinliklerini yitirmeye başladıkları, bu nedenle her bölgenin kendine özgü direnç çalışmalarını periyodik olarak yapması ve tedavilerin bu çalışmaların ışığında düzenlenmesi gerektiğidir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Tekrarlayan ÜSE'lerde mutlaka altta yatan bir patolojinin varlığı ekarte edilmeli ve tedavi planı buna göre yapılmalıdır.
2. USG'nin renal skarı göstermede yetersiz kaldığı bilinmeli, böyle bir şüphe varlığında mutlaka DMSA sintigrafisi çekilmelidir.
3. Tekrarlayan ÜSE'de direnç gelişimini önlemek amacıyla geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.
4. Ampirik tedavide sık kullanılan ampisilin, sulbaktam-ampisilin, ko-amoksilav ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi antibiyotiklere karşı gelişen yüksek direnç oranları bu antibiyotiklerle yapılan tedavileri başarısız kılabilmektedir.
5. Aminoglikozidlere ve imipeneme karşı gelişen düşük direnç oranları, bu ilaçların hala etkinliklerini devam ettirdiklerini göstermektedir. Bunun için ampirik tedavide ilk seçenek olarak tercih edilebilirler.
6. Antibiyotiklere karşı gelişen direncin bölgeler arası farklılıklar göstermesi, her bölgenin kendi direnç oranlarını belirlemesi ve tedavilerini buna göre yönlendirmesi gerektiğini göstermektedir.
7. Çocukluk çağında sık kullanılmayan bir antibiyotik olmasına rağmen, önceki çalışmalara kıyasla, siprofloksasine karşı direnç artışı görüldü.

VII. ÖZET

TEKRARLAYAN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

ÜSE, çocukluk çağında ÜSYE'den sonra en sık görülen enfeksiyonlar olup, uygunsuz veya yetersiz tedavi edilmesi sonucunda hipertansiyon ve son dönem böbrek yetersizliği gibi geri dönüşümsüz komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır.

Araştırmamızda çocukluk çağı tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnci araştırmayı amaçladık.

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olan hastalardan alınan ve bakteri üremesi olan 124 idrarın 83'ünde (%66,9) E.koli saptanarak birinci sırayı aldı. E.koli'yi 16 kültürde üreme ile Enterokokus spp. (%12,9), 7'şer kültürde üreme ile Enterobakter spp. (%5,6) ve K.pnömonia (%5,6), 4'er kültürde üreme ile P.aeroginosa (%3,2) ve S.aureus (%3,2)ve 1'er kültürde üreme ile Enterobakter kloake (%0,8), Proteus spp. (%0,8) ve Acinetobakter Baumanı (%0,8) takip etti.

Bakterilerin direnç durumu değerlendirildiğinde en sık direncin %79,1 ile ampisiline karşı geliştiği, bunu sırasıyla amoksisilin-klavulanik asit (%66,7), sulbaktam-ampisilin (%64,5) ve trimetoprim-sülfametoksazolün (%50,6) takip ettiği saptandı. En az direnç ise %2 ile imipeneme karşı gelişmiş idi. Bu antibiyotiklere karşı gelişen yüksek direnç oranları bu antibiyotiklerle yapılan tedavileri başarısız kılabilmektedir. Bu çalışma ile aminoglikozidlere karşı gelişen düşük direnç oranları, bunların hala etkinliklerini devam ettirdiklerini ve bu nedenle ampirik tedavide ilk seçenek olarak tercih edilmeleri gerektiği sonucuna varıldı.

Antibiyotiklere karşı gelişen direncin bölgeler arası farklılıklar göstermesi nedeniyle, her bölgenin kendine özgü direnç oranlarını belirlemesi ve tedavilerini buna göre yönlendirmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, üriner sistem enfeksiyonu, çocuk.

VIII. SUMMARY

INVESTIGATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN CASES OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

Urinary tract infections are the most common infections of childhood after upper respiratory tract infections. If treated inappropriately and inadequately, urinary tract infections cause irreversible complications like hypertension and end-stage renal failure.

Our aim in this study was to check the resistance of the recurrent urinary tract infection agents to antimicrobials.

E. coli was the leading bacterium with 66.9% in our isolates. This is in accordance with the results of many studies in the literature. The following bacteria were *Enterococcus* spp. with 12.9%, *Enterobacter* spp. and *K.pneumonia* with 5,6%, *P.aeruginosa* and *S.aureus* with 3,2% and *Ent.kloake*, *Proteus* spp. and *Acinetobacter baumannii* with 0,8%.

When we evaluated the resistance of the bacteria to antibiotics, we found that the most commonly resistance occurred to ampicillin with 79.1%. AMC (66,7%), SAM (64,5%) and SXT (50,6%) were the following antimicrobials. The least resistance was occurred to imipenem with 2%. High resistance that occurred to those antimicrobials may cause to unsuccessful therapies by those antibiotics. This study showed that aminoglycosides have been saving their effectiveness because of the low resistance occurred to them and they may be preferred firstly for empiric therapies in recurrent urinary tract infections.

Furthermore, the resistance variations between our study and other studies revealed that resistance may differ from region to region. Therefore, each region must investigate its own resistance studies and the therapies must be applied according to the results of these studies.

Key words: Antibiotic resistance, urinary tract infections, child.

IX. KAYNAKLAR

- 1) Erdoğan Ö, Öner A. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonları. T Klin J Pediatr 2002; 11:221-35
- 2) Santen SA, Altieri MF. Pediatric urinary tract infections. Emerg Med Clin North Am. 2001;19:675-90
- 3) Krasinski KM. Urinary tract infections . In: Atz SL, Gershon AA, Wilfert CM (eds). Krugman's Infectious Disease of Children. 9th Edition. St Louis: CV Mosby, 1998: 605-19.
- 4) Gür D, Kanra G, Ceyhan M. Epidemiology and antibiotic resistance of gram-negative urinary pathogens in pediatric patients. Turk J Pediatr 1999;41:37-42
- 5) Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2002;18:1203-8
- 6) Elder JS. Urinary tract infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. China:WB Saunders Company 2000; 546:1621-25
- 7) Webb N, Postlethwaite R. Pediatric nephrology. 3rd edition. Oxford University Press. 2003; 11:197-221
- 8) Çaktır Arman D. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması (tez). İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008
- 9) Schlager TA. The pathogenesis of urinary tractinfections. Pediatr Ann 1999; 28:639-42
- 10) Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol. 1995; 9:549-52
- 11) Cebe A, Ayvaz A, Yıldız N, Çetinkaya S. Sivas ilinde çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında idrar kültür sonuçları: İlk tedavi seçimi ne olmalıdır?. Van Tıp Dergisi 2008;15:7-12
- 12) Erciyes Üniversitesi Medikososyal Sağlık Merkezi. 10 Mart 2010. Available from: <http://www.sagmer.erciyes.edu.tr>
- 13) Jones KV, Asscher AW. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. In: Edelmann CM (ed). Pediatric Kidney Disease. Boston, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1992:1943-91
- 14) Öner A, Bülbül M, Demircin G, Erdoğan Ö. Etiology and outcome in 174 children with chronic renal failure (abstract). Ped Nephrol, 2000: Vol 14, no.6: pC95, P196

- 15) Homer CJ, Miles PV, Shook JE, Zurhellen WM. The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Journal of American Academy of Pediatrics* 1999; 103:843-52
- 16) Rushton HG. Urinary tract infections in children. In: Rushton HG, Greenfield SP, (eds). *The Pediatric Clinics of North America Pediatric Urology*. Philadelphia : WB Saunder Company, 1997; 44:1133-69
- 17) Hellerstein S. Urinary tract infection: Old and new concepts. *Pediatr. Clin. North Am.* 1995; 42:1433-57
- 18) Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53:379-400
- 19) Conway PH, Cnaan A, Zaoutis. Recurrent urinary tract infection in children: Risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298:179-86
- 20) Dönmez O. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. *Güncel Pediatri* 2003;1:50-8
- 21) Winberg J, Andersen HJ, Bergström T. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1974; 252(suppl):S1-S20
- 22) Craig JC, Knight JF, Suresh Kumar P. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection preschool boys. *J Pediatr* 1996; 128:23-7
- 23) Circumcision Policy Statemant. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1999; 103:686-93
- 24) Downs MS. Urinary tract infections in febrile infants and youngs, *Pediatrics* 1999; 103:54
- 25) Dogunro AS. A comperative study of pyuria and asymptomatic bacteriuria in school children. *Tropical Doctor* 1991; 21:26-8.
- 26) Hansson S, Jodal ULF. Urinary tract infection. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, Baltimore: 1999:835-50
- 27) Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982; 69:409
- 28) Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics* 1986; 78:96
- 29) Ünal S. Üriner sistem enfeksiyonları. *Antibiyotik Bült.* 1993; 3:10-20
- 30) Özsüt H, Çalangu S. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996; 921-6
- 31) Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandeli GL, Bennett JE, Dolin R(eds). *Principles and Practise of Infectious Disease*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:773-805

- 32) Gökalp A, Mutlu N, Küpeli. Ürogenital sistemin nonspesifik infeksiyonları. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, Göğüş O (eds). Temel Üroloji. İstanbul:Güneş Kitabevi, 1998:449-535
- 33) Gruneberg RN. Relationship of infecting organisms to fecal flora in patients with symptomatic urinary infection. *Lancet* 1969; 2:766
- 34) Svanborg EC, Jodal U. Attachment of *Escherichia coli* to sediment epithelial cells from UTI prone and healthy children. *Infect Immun* 1979; 26:837
- 35) Wold A, Mestecky J, Tomana M. Secretory immunoglobulin-A carries oligosaccharide receptors for *Escherichia coli* type 1 fimbrial lectin. *Infect Immun* 1990; 58:3073-77
- 36) Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. *Clin Pediatr* 2003; 42:43-9
- 37) Kasırga E, Akil I, Yılmaz O, Polat M, Gözmen S, Egemen A. Evaluation of voiding dysfunctions in children with chronic functional constipation. *Turk J Pediatr* 2006; 48:340-3
- 38) Saatçi Ü. İdrar yolu enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi* 1994; 37:461-477
- 39) Çabuk Ç, Soylu A, Kavukçu S, Tükmen M, Büyükgebiz B. Büyükşehirde ilköğretim programındaki çocuklarda konstipasyon: Sıklık, enürezis ve idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkisi. *Ege Tıp Dergisi*. 1999; 38:157-61
- 40) Springall T, Sheerin NS, Age K. Epithelial secretion of C3 promotes colonization of the upper urinary tract by *Escherichia coli*. *Nat Med* 2001; 7:801-6
- 41) Tullus K, Escobar-Billing R, Fituri O, Lu Y, Brauner A. Soluble receptors to tumour necrosis factor and interleukin-6 in urine during acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1997; 86:1198-202
- 42) Benson M, Jodal U, Agace W, Hellström M, Marild S, Rosberg S, Sjöström M, Wettergren B, Jönsson S, Svanborg C. Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis*. 1996; 174:1080-4
- 43) Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3:710-20 Review
- 44) Buyan N. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonları. Üriner sistem enfeksiyonları, Gazi Üniversitesi Yayınları, 2000:1-40
- 45) Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urology* 1969; 102:504-9
- 46) Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J Urol*. 1989; 142(2 PT 2):494-8; discussion 501.
- 47) Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol*. 1992; 148(5 PT 2):1739-42

- 48) Tekgül S. Vesikoureteral reflü ve işeme disfonksiyonu. *T Klin Ped Özel.* 2004; 2:168-74
- 49) Lobewitz R, Olbing H, Parkkulinen K. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105-9
- 50) Strohl WA, Rouse H, Fisher BD, Harvey RA, Champe PC. *Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology.* Philadelphia :Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 12
- 51) Kallenius G, Mollby R, Svensson SB. The pK antigen as receptor for the hemagglutination of pyelonephritogenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* 1980; 7:297
- 52) Vaisanen-Rhen V, El o J, Vaisanen E. P-fimbriated clones among uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Infect Immun* 1984; 43:149
- 53) Yüksel S, Yüksel G, Çakar N. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu. *T Klin J Pediatr,* 2002; 11:41-9
- 54) McGabe WR, Kaijser B, Olling S. *Escherichia coli* in bacteriemia: K and O antigens and serum sensitivity of strains from adults and neonates. *J Infect Dis* 1978;138:33
- 55) Marild S, Wettergren B, Hellstrom M. Bacterial virulence and inflammatory response in infants with febrile urinary tract infection or screening bacteriuria. *J Pediatr* 1988; 112:348
- 56) Ogra PL, Faden HS. Urinary tract infection in childhood: An update. *J Pediatr.* 1985; 106:1023-9
- 57) Elder JS. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2004:1780-90
- 58) Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994; 124:513-7
- 59) Hellstrom M, Hessel H, Jacobsson B, Jodal U, Niklasson A, Wennerstrom M et al. Association between urinary tract infection, renal damage and birth size. *Acta Paediatr.* 2001; 90:628-31
- 60) Fennel RS, Wilson SG, Carin EH, et al. Bacteriuria in families of girls with recurrent bacteriuria. *Clin Pediatr* 1977; 16:1132
- 61) Jerkins GR, Noe HN. Familial vesicoureteral reflux: A prospective study. *J Urol* 1982; 128:7743
- 62) Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48:1441-59
- 63) Barkemeyer BM: Suprapubic aspiration of urine in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1993; 92:457-9

- 64) Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis* 1996;15:304
- 65) Robins DG, Rogers KB, White RHR. Urine microscopy as an aid to detection of bacteriuria. *Lancet* 1975;1:476
- 66) Hansson S, Brandström P, Jodal U, Larsson P. Low bacterial counts in infants with urinary tract infection. *J Pediatr* 1998;132:180-2.
- 67) Pezzlo M. Detection of urinary tract infection by rapid methods. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1:268
- 68) International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a retrospective international reflux study in children. *J Urol* 1981; 125:277-283
- 69) Shortliffe LMD: Urinary tract infection in infants and children. In: Walsh PC, Retik EB, Vaughan ED, Wein AJ.(eds). *Campbell's Urology*. 8nd ed. Philadelphia:Saunders Co, 2002:1846-84
- 70) Medical Research Council Bacteriuria Committee. Recommended terminology of urinary tract infection. *Br Med J* 1979; 2:717
- 71) Bacius V, Verrier-Jones . Urinary tract infection. In: Cochat P (ed). *European Society for Pediatric Nephrology Handbook*. Lyon :Medcom 2002:153-57
- 72) Noyan A. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında tanı, tedavi ve görüntüleme yöntemleri. *T Klink Ped Özel* 2004; 2:138-43
- 73) Kraft JK, Starney TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine* 1977; 56:55-60
- 74) Wise GJ, Kozinn PJ, Goldberg F. Amphotericin B as an urologic irrigant in the management of non invasive candiduria. *J Urol* 1982;128:82-4
- 75) Winberg J. Management of primary vesicoureteral reflux in children: Operation ineffective in preventing the progressive renal damage. *Infection* 1994; 22(suppl):4
- 76) Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int* 1996; 50:312
- 77) Homsy YL. Dysfunctional voiding syndromes and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:116-21
- 78) Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 2:228-32
- 79) Shanon A, Feldman W, McDonald P, Martin D, Matzinger MA, Shillinger JF et al. Evaluation of renal scars by technetium-labeled dimercaptosuccinic acid scan, intravenous urography and ultrasonography: A comparative study. *J Pediatr* 1992; 120:399

- 80) Robert JA. Mechanisms of renal damage in chronic pyelonephritis. *Curr Top Pathol* 1995; 88:265
- 81) Benador D, Benador N, Slosman D. Are younger children at higher risk of renal sequelae after pyelonephritis. *Lancet* 1997; 349:17-9
- 82) Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore: 1999; 851-71
- 83) Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail* 1994; 16:27-35
- 84) Cotran RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 1982; 21:528-34
- 85) Jacobson SH, Kjellstrend CM, Lins LE. Role of hypervolemia and renin in the blood pressure control of patients with pyelonephritic renal scarring. *Acta Med Scand* 1988; 224:47
- 86) Gonzales R. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed, Philadelphia: WB Saunders Company , 2000:1528-32
- 87) Lipsky BA. Urinary tract infection. *Ann Intern Med* 1989; 110:138-50
- 88) Malhotra SM, Kennedy WA. Urinary tract infections in children: treatment. *Urol Clin North Am* 2004; 31:527-34
- 89) Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ* 1999; 319:1173-75
- 90) Emre S. Üriner sistem enfeksiyonları. In: Neyzi O (ed): *Pediatrici*, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1203-8
- 91) Nebigil I, Tümer N. Asymptomatic urinary tract infection in childhood. *Eur J Pediatr*. 1992; 151:308-9
- 92) Ece A, Yılmaz ME, Gürkan F, Bükte Y, Haspolat K. Tekr. İdrar yolu enfeksiyonu bulunan çocuklarda görüntüleme yöntemleriyle saptanan üriner sistem patolojileri sıklığı. *T Klin Pediatrici* 2001; 10:30-5
- 93) Güner ŞN, Şerefhanoglu K, Göktürk B, Gökmen Z, Özkiraz S, Baskın E. İdrar örneklerinden izole edilen toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları. Poster, 6. Uludağ Kış Kongresi. Bursa-Türkiye
- 94) Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, Özçakar ZB, Acar B, Güriz H et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:413-6
- 95) Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, Yorgancıgil B, Yaylı G. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg* . 2006; 13:12-6

- 96) Bulut S. Çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında büyüme ve gelişme geriliğinin değerlendirilmesi (Tez). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğt. ve Arş. Hastanesi; 2007
- 97) (No authors listed) Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics. 1999; 103(4 Pt 1):843-52
- 98) Urbarlı A, Arı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Özgenç O. İdrar örneklerinden soyutlanan gram olumsuz bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. İnfeksiyon Derg. 2001; 15:249-53
- 99) Alpay H, Göknel G, Bilgen N. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 1995; 9:118-23
- 100) Ayata A, Göknel Ö, Bilgen N. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 1995; 9:277-80
- 101) Gündüz M, Din N, Kapuağası A, Oskovi H, Çakmak F. İdrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM 1998; 12:9-11
- 102) Ulubay M, Atilla MK, Dünderöz R, Bolat MS. Pediatrik yaş grubunda üriner sistem patojenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. Göztepe Tıp Derg. 1998; 13:90-2
- 103) McLoughlin TG Jr, Joseph MM. Antibiotic resistance patterns of uropathogens in pediatric emergency department patients. Acad Emerg Med. 2003; 10:347-51
- 104) Hubrechts JM, Lontie M, Caudron M. The in vitro susceptibility of urinary tract pathogens to mecillinam, compared with other antimicrobial agents: a multicenter study. Clin.Microbiol. Infect. 2001; 7:70
- 105) Kahlmeter G. The ECO*SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. J Antimicrob Chemother. 2000; 46(Suppl A):15-22
- 106) Katarzyna H, Katarzyna S, Agnieszka S. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. J Antimicrobial Chemother 2001; 47:773-80
- 107) Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawets, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. 22nd ed. Newyork : McGraw-Hill, 2001
- 108) Tüzün F, Gülfidan G, Serdaroğlu E, Ayhan Y, Bak M. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu patojenleri ve antibiyotik direnç paternleri. Poster, 6.Uludağ Kış Kongresi. Bursa-Türkiye
- 109) Gür D. Gram negatif bakterilerde antibakteriyel direnç mekanizmaları. In: UlusoyS, Leblebicioğlu H, Arman D (eds). Önemli ve sorunlu gram negatif bakteri enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004:69-83

- 110) Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Kolcu Z, Tekeli E. Hastanede yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg. 2002; 32:174-6
- 111) Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç, Turan N, Anđ-Küçüker M, Anđ Ö. Yatan ve ayakta hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg. 2002; 32:69-74
- 112) Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F, Bulut E. Yatan ve ayakta hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg. 2004; 18:137-40
- 113) Musa-Aisien AS, İbadin OM, Ukoh G, Akpede GO. Prevalence and antimicrobial sensitivity pattern in urinary tract infection in febrile under-5s at a children's emergency unit in Nigeria. Ann Trop Paediatr. 2003; 23:39-45
- 114) Bouallegue O, Saidani M, Ben Mohamed S, Mzoughi R. Bacteriologic features of urinary tract infections in children in the Sousse are. Tunisia: Tunis Med. 2004; 82: 742-6
- 115) Pape L, Gunzer F, Ziesing S, Pape A, Offner G, Ehrich JH. Bacterial pathogens, resistance patterns and treatment options in community acquired pediatric urinary tract infection. Klin Pediatr 2004; 216:83-6
- 116) Üstün C, Demir YS; Demir S, Demirören S, Kurtoğlu MG. Pediatrik yaş grubu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella spp. suşlarının in-vitro antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2009; 23:155-60
- 117) Arıkan S, Gür D, Hayran M. Hastane dışı infeksiyonlara yol açan gram negatif bakterilere karşı cefamet'in in vitro etkinliği. Mikrobiyol. Bült. 1995; 29:14-9
- 118) Vurgun N, Ece A, Çetinkaya Z, Şengül AZ, Balkan C. Çocukluk çağı idrar yolu infeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Süleyman Demirel Üniv. Tıp Fak. Derg. 1996; 3:77-81
- 119) Mir S, Dönmez O, Kabasakal C, Sönmez F, Cura A. Çocukluk çağı idrar yolu infeksiyonlarında ilk tedavi seçeneği ne olmalıdır? Türk Nefrol. Diyal. Transplant. Derg. 1997; 2:149-53
- 120) Ekim M, Kuloğlu Z, Aysev D, Cin Ş. E.koli'nin neden olduğu üriner infeksiyonlarda antibiyotik duyarlılığında değişiklikler. Tür Nefrol Diyal Transplant Derg 1998; 3:141-4
- 121) Ayata A, Yorgancıgil B, Öktem F, Çetin H, Örmeci AR. Çocukluk çağı idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, S.D. Üniv Tıp Fak Derg 1996; 3:7-9
- 122) Yegane-Tosun S, Demirel MM, Ertan P, Aksu S. Çocuklara ait idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, Türkiye Klin Pediatr Derg 2004; 13:59-62

- 123) Gökçe I, Alpay H, Bıyıklı N, Özdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children, *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1327-8
- 124) Çatal F, Bavbek N, Bayrak O, Karabel M, Karabel D, Ödemiş E et al. 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
- 125) Aydemir C, Aydemir H, Polat R. Pediatrik yaş grubunda üriner sistem infeksiyonlarına sebep olan üropatojenlerin dağılımının ve antimikrobiyal dirençlerinin değerlendirilmesi, *Klimik Derg* 2008; 21:118-21
- 126) Cebe A, Ayvaz A, Yıldız N, Çetinkaya S. Sivas ilinde çocukluk çağı idrar yolu infeksiyonlarında idrar kültür sonuçları. İlk tedavi seçimi nasıl olmalıdır? *Van Tıp Derg* 2008; 15:7-12
- 127) Baunders A.J. Development of antibacterial resistance: the Dutch experience. *Antimicrobial Chemotherapy* 1994; 33(Suppl):17-22
- 128) Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ* 1999;770-71
- 129) Bitsori M, Maraki S, Raissaki M. Community-acquired enterococcal urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2005; 1583-86
- 130) Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:380-8
- 131) Farrell DJ, Morrissey I, De RD. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect* 2003; 46:94-100
- 132) Çelik Ü, Alhan E. Çocukluk çağı enfeksiyonlarında zorlu patojen : Enterokoklar, *J Pediatr Inf* 2008; 2:58-66
- 133) Shen D, Winohur P, Jones RN. Characterization of extended spectrum beta-laktamaz-producing *Klebsiella Pneumoniae* from Beijing China, *Intern: J Antimicrob. Ag.* 2001; 18:185-8
- 134) Rasool S, Ahmad A, Khan S, Wahab A. Plasmid borne antibiotic resistance factors among indigenous *Klebsiella*, *Pak. J. Bot.* 2003; 35:243-48
- 135) Duggan JM, Oldfield GS, Ghost HK. Septicemia as a hospital hazard, *J. Hosp. Infect.* 1985; 6:406-12
- 136) Pais P, Khurana R, George J. Urinary tract infections: A retrospective survey of causative organisms and antibiotics prescribed in a tertiary care setting, *Indian J Pharm.* 2002; 34:278-80

- 137) Shehabi AA, Mahafzah A, Baadran I, Qadar FA, Dajani N . High incidence of Klebsiella pneumoniae clinical isolates to extended-spectrum beta-laktam drugs in intensive care units, Diagn. Microbiol. And Infect. Dis. 2000; 36:53-6
- 138) Akan E. Tıbbi Mikrobiyoloji. İzmir: Saray Tıp Kitabevleri. 1993:80-2
- 139) Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi 2004:182-84
- 140) Aladağ MO, Durak Y. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Klebsiella pneumoniae'ların bazı antibiyotiklere duyarlılıkları . Fırat Sağlık Hiz. Derg. 2007;2:40-7
- 141) Ulutürk R, Soysal HF, Boztaş Z, Ünlüer E, Toktaş G, Gürbüz C. Multirezistan Klebsiella pneumoniae suşunun neden olduğu hastane enfeksiyonu. Klimik Derg. 2000; 13:91-3
- 142) Rahman MM, Haq JA, Hossain MA, Sultana R, İslam F, Velslam AHM. Prevalence of extended-spectrum beta-laktamaz-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in an Urban hospital in Dhaka, Bangladesh. Int: J Antimicrob. Agents, 2004; 24:508-10
- 143) Finkelstein R, Kassis E, Reinhertz G, Gorenstein S, Herman P. Community-acquired urinary tract infection in adults: A hospital viewpoint, J Hosp. Infect, 1998; 38:193-202
- 144) Ay S, İşeri LA, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları, İnönü Üniv. Tıp Fak. Derg, 2003; 10:59-62
- 145) Düzova A, Saatçi Ü. İdrar yolu enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi 1999; 20:329-45
- 146) Haliloğlu M. Çocuklarda üroradyolojide kullanılan görüntüleme yöntemleri. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19:106-13
- 147) Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first urinary tract infection in young children. N Engl J Med. 2003;348:195-202
- 148) Alon US, Ganapathy S. Should renal ultrasonography be done routinely in children with first urinary tract infection? Clin Pediatr Philadelphia 1999; 38:21-5
- 149) Gelfand MJ, Koch BL, Cordero GG, Salmanzadeh A, Gartside PS. Vesicoureteral reflux: subpopulations of patients defined by clinical variables. Pediatr Radiol. 2000; 30:121-4
- 150) Arant BS. Vesicoureteral reflux and renal injury. Am J kidney Dis 1991; 17:491-511
- 151) Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. Pediatr Nephrol 1998; 12:249-56

- 152) Gleeson FV, Gordon I. Imaging in the urinary tract infection. Arch Dis Child 1991; 66:1282-3
- 153) Craig JC, Knight JF, Sureshkumar P. Vesicoureteral reflux and timing of micturating cystourethrography after urinary tract infection. Arch Dis Child 1997; 76:275-7
- 154) Smellie JM, Rigden SPA. Pitfalls in the investigation of children with urinary tract infection. Arch Dis Child 1995; 72:251-8
- 155) Gordon AC, Thomas DFM, Arthur RJ, Irving HC, Smith SEW. Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. Br J Urol 1990; 65:407-12