

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

YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONU NEDENİYLE TAKİP EDİLEN VAKALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif GÖRÜŞEN YILDIRIM

TRABZON 2024

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

**YENİDOĞAN YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONU NEDENİYLE TAKİP EDİLEN VAKALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif GÖRÜŞEN YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet MUTLU

TRABZON 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, destek ve yardımını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Mehmet MUTLU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübeleri ile yoluma ışık tutan, başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali CANSU olmak üzere Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının tüm değerli öğretim üyelerine,

Başta Ali Kemal GÖRÜK, Tuğba BAL ve Cemil BAYKAL olmak üzere, zorlu ama bir o kadar da keyifli asistanlık yılları boyunca birlikte omuz omuza çalıştığım tüm doktor, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Varlıkları ile gurur ve şeref duyduğum, hayatımın her alanında en büyük destekçim olup sonsuz sevgilerini kalbime nakşeden, emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım annem Sema GÖRÜŞEN, canım babam Hüseyin GÖRÜŞEN ve biricik kardeşim Yusuf Batuhan GÖRÜŞEN'e,

Asistanlık sürecimin en güzel hediyesi, zor zamanlarımda büyük bir özveri, sabır ve anlayışla yüzümü güldürmeyi başarıp uzakları yakın eden, varlığına hep şükrettiğim yol arkadaşım, sevgili eşim Serhat YILDIRIM'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Elif GÖRÜŞEN YILDIRIM

Trabzon, 2024

ÖZET

Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde Üriner Sistem Enfeksiyonu Nedeniyle Takip Edilen Vakaların Retrospektif Değerlendirilmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Trabzon, 2024.

Giriş: Yenidoğanlarda ilk semptomatik ÜSE sonrası erken teşhis, hızlı ve etkili tedavi ve varsa konjenital üriner malformasyonların tespiti, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. Bu çalışma neonatal ÜSE vakalarının retrospektif değerlendirilmesi amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve metot: Çalışma, KTÜ Farabi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesinde 1 Ocak 2012– 31 Aralık 2022 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen ÜSE tanılı 276 hastanın dosya verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi.

Bulgular: ÜSE tespit edilen yenidoğanlarda en sık saptanan semptom sarılık; idrar kültüründe en sık üreyen mikroorganizma türleri *Klebsiella pneumoniae* (%22.1) ve *E. coli* (%19.9) idi. Ürosepsis oranı %3.3 olarak bulundu. Gestasyonel yaşı <28 hafta, doğum ağırlığı <1500 gram, üriner malformasyonu ve ateş semptomu olan ÜSE hastalarında kan kültürü üreme oranları yüksekti ($p<0.05$). Hastalarda üriner malformasyon oranı %15.6, renal skar oranı %6.5 olarak tespit edildi. Kan kültürü pozitifliği ve üriner malformasyonu olan hastalarda renal skar, rekürren enfeksiyon ve komplikasyon gelişimi anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: ÜSE düşündürecek semptomu olan yenidoğanlardan kan kültürü ile birlikte idrar kültürü alınması, kan kültürü çıkana kadar parenteral tedavi verilmesi, idrar kültüründe 10.000 CFU/mL üreme sınırının ÜSE tanısı için anlamlı kabul edilmesi, ateşli olan, kan kültüründe üreme saptanan, üriner malformasyonu olan yenidoğanlarda renal skar riskinin yüksek olması nedeniyle bu hastaların daha yakın takip edilmesi ÜSE ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, üriner sistem enfeksiyonu, üriner malformasyon, ürosepsis, renal skar

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Cases Followed Due to Urinary Tract Infection in the Neonatal Intensive Care Unit, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Thesis of Pediatrics. Trabzon, 2024.

Introduction: Early diagnosis after the first symptomatic UTI, rapid and effective treatment, and detection of congenital urinary malformations, if any, are the most important steps in preventing acute and chronic complications. This study was conducted to retrospectively evaluate cases of UTI in neonates.

Material and Method: The study was conducted by retrospectively examining the file data of 276 patients diagnosed with UTI who were hospitalized and followed up in the Neonatal Intensive Care Unit of KTU Farabi Hospital between 2012-2022.

Results: Among newborns with UTI, jaundice emerged as the leading symptom (%41.7). Notably, *Klebsiella pneumoniae* (22.1%) and *E. coli* (19.9%) were the most prevalent bacterial isolates in urine cultures. Urosepsis was observed in %3.3 of the cases. Blood culture positivity rates were significantly higher in UTI patients with: gestational age <28 weeks, birth weight <1500 grams, underlying urinary malformation and fever symptoms ($p<0.05$). Urinary malformations were detected in 15.6% of the cases, while renal scars were present in 6.5%. Patients with positive blood cultures and urinary malformations had a significantly higher incidence of renal scarring, recurrent infections, and complications compared to those without ($p<0.05$).

Conclusion: In neonates with symptoms suggestive of UTI, obtaining a urine culture along with a blood culture, administering parenteral treatment until the blood culture results are available, and considering a uropathogen count of 10.000 CFU/mL in urine culture as a significant threshold for UTI diagnosis are crucial. Additionally, close monitoring of neonates with fever, positive blood cultures, or urinary malformations is essential due to their increased risk of renal scarring, which can help prevent UTI-related morbidity and mortality.

Keywords: Newborn, urinary tract infection, urinary malformation, urosepsis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etiyoloji	5
2.4. Patogenez	5
2.5. Risk Faktörleri	7
2.6. Semptomlar ve Klinik Bulgular	7
2.7. Tanı.....	8
2.8. Görüntüleme.....	10
2.9. Tedavi	13
2.9.1. Medikal Tedavi	13
2.9.2. Profilaksi	14
2.9.3. Cerrahi Tedavi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	15
3.1.1. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	15
3.2. Tanımlamalar	16
3.3. İstatiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR.....	58
7. ÖNERİLER.....	61
8. KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlığı
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
AP çap	: Anterior-posterior çap
CRP	: C-reaktif protein
C/S	: Sezaryen sekiyo
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi
EMR	: Erken membran rüptürü
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
E.coli	: Escherichia coli
GSBL	: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
HSP-72	: Heat shock protein – 72
IV	: İntravenöz
I/T oranı	: İmmatür/total lenfosit oranı
KBÜSA	: Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
LE	: Lökosit esteraz
MAG-3	: Merkaptoasetiltriglisin-3 sintigrafisi
MRSA	: Metisilin rezistan Staphylococcus aureus
MRSE	: Metisilin rezistan Staphylococcus epidermidis
MSUG	: Miksiyon sistoüretrografisi

NSVY	: Normal spontan vaginal yol
PUV	: Posterior üretral valv
SPA	: Suprapubik aspirasyon
Tc-99m	: Teknesyum-99m
TGF- β 1	: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta 1
TİT	: Tam idrar tetkiki
TLR-4	: Toll-like reseptör-4
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
UPBD	: Üreteropelvik bileşke darlığı
USG	: Ultrasonografi
TÜMK	: Transüretral mesane kataterizasyonu
VRE	: Vankomisin rezistan enterokok
VUR	: Vezikoüreteral reflü
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Araştırmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özellikleri	21
Tablo 2.	Hastalarda en sık görülen semptomların dağılımı	24
Tablo 3.	Hastaların laboratuvar ve periferik yayma bulguları	25
Tablo 4.	Hastalarda ateş varlığına göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 5.	Hastalarda sarılık varlığına göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 6.	Hastaların idrar kültürü sonuçlarının dağılımı	28
Tablo 7.	İdrar kültüründe üreme düzeyine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 8.	İdrar kültüründe üreyen etken mikroorganizma türü, gram boyanma özelliği, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve üriner malformasyon varlığına göre kan kültüründe üreme durumunun karşılaştırılması	31
Tablo 9.	Hastaların görüntüleme bulgularının dağılımı	32
Tablo 10.	İdrar kültüründe üreyen etken mikroorganizma türü, koloni sayısı, gram boyanma özelliği, üriner malformasyon varlığına göre rekürren enfeksiyon gelişme durumunun karşılaştırılması	35
Tablo 11.	İdrar kültüründe üreyen etken mikroorganizma türü, koloni sayısı, gram boyanma özelliği, üriner malformasyon varlığı ve doğum şekline göre komplikasyon gelişme durumunun karşılaştırılması	35
Tablo 12.	Koloni sayısı, idrar kültüründe üreyen etken mikroorganizma türü, gram boyanma özelliği, eşlik eden kan kültürü üremesi, üriner malformasyon varlığı ve doğum şekline göre DMSA sintigrafide renal skar varlığının karşılaştırılması.....	38
Tablo 13.	Koloni sayısı, eşlik eden kan kültürü üremesi, üriner malformasyon varlığı, komplikasyon ve rekürren üriner enfeksiyon gelişimi, renal skar gelişimi ile sarılık varlığının karşılaştırılması	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların koloni sayıları dağılımı ..29
- Şekil 2. İlk ÜSE sonrası rekürren enfeksiyon gelişim sürelerinin dağılımı34



1. GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), çocukluk çağında sık görülen ve tekrarlama riski bulunan enfeksiyonlardandır. Neonatal dönemde ÜSE diğer yaş gruplarından daha fazla görülür, sepsis ve menenjit ile birliktelik gösterebilir ve altta yatan konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri (KBUSA) varlığına işaret edebilir. Akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi için hızlı tanı ve etkin tedavi önem arz etmektedir (1,2).

Yenidoğanlarda semptomatik ÜSE insidansı yaklaşık %1'dir (3). Yaşamın ilk günlerinde gerçek ÜSE insidansını değerlendirmek zordur, çünkü çoğu büyük çalışma bu tür vakaları daha geniş yaş kategorilerine dahil etmiştir. Daha küçük sayıda vaka içeren çalışmalar, ateşli bebeklerde ÜSE görülme sıklığının %10.7 ile %15.4 arasında olduğunu göstermektedir (2,4). Yaşamın ilk 3 gününde ÜSE gelişmesi nadirdir, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %1.8'e kadar rapor edilmiştir (5,6). Prematüre bebeklerde bile yaşamın ilk 24 saatinde neredeyse hiç vaka saptanmaz (7). Ateşli term yenidoğanlarda ÜSE sıklığı yaklaşık %15 iken, 1500 gramdan daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu oran %25'e kadar yükselmektedir (8). Yenidoğan döneminde erkek bebeklerde kız bebeklerden 1.5-5 kat daha fazla ÜSE gözlenir (9). Sünnetsizlerde sünnetli erkeklere göre daha sıktır (10).

ÜSE tanısı alan term yenidoğanlar genellikle ateş, beslenememe, kusma, ishal, letarji, ısı instabilitesi gibi spesifik olmayan semptomlar ile başvurur (11,12). Prematüre bebeklerde klinik belirtiler benzer olmakla birlikte prematüre bebeklerin %50'sinden fazlasında apne, hipoksi veya takipne gibi solunum semptomları da mevcuttur (8). Yenidoğan ÜSE sarılık ile ilişkilendirilmiştir. Uzamış sarılık ile başvuran term ya da preterm bebeklerin %6-18'inde ÜSE saptanmıştır (13). Özellikle postnatal 8. gün ve sonrasında gelişen sarılıklarda ÜSE araştırılmalıdır (14). Amerikan Pediatri Akademisi (APA), direkt bilirubin seviyeleri yüksek olan yenidoğanların ÜSE açısından taranmasını önermektedir. Sarılıklı bebeklerde ÜSE tanısını dışlamak için

tam idrar tetkiki (TİT) yeterli değildir, bu hastalardan mutlaka idrar kültürü alınmalıdır (15).

Yenidoğanların sık idrara çıkmaları nedeniyle TİT'te lökosit esteraz (LE) ve nitrit testleri genellikle anlamlı değildir (1). Santrifüj sonrası elde edilen idrar bakısında her büyük büyütme alanında ≥ 5 lökosit varlığı ÜSE düşündürür. Kesin tanı, suprapubik aspirasyon (SPA) ile alınan idrar örneğinde ≥ 1 CFU/mL gram pozitif mikroorganizma ya da ≥ 1000 CFU/mL gram negatif mikroorganizmanın veya transüretal mesane kateterizasyonu (TÜMK) ile alınan idrar örneğinde ≥ 10.000 CFU/mL mikroorganizmanın üretilmesi ile konur. Kontaminasyon oranı yüksek olduğu için, idrar torbası ile kültür alınmamalıdır (16,17).

Neonatal ÜSE'nin en önemli etkeni *Escherichia coli* (*E. coli*) iken, *Klebsiella*, *Enterobakter* türleri gibi diğer gram negatif bakteriler ve özellikle 1000 gramın altındaki prematüre yenidoğanlarda *Candida* türleri de sık görülmektedir (9,18). Tedaviye genellikle ampisilin – 3. kuşak sefalosporin ya da ampisilin – aminoglikozid kombinasyonu ile başlanır (19). Kültür antibiyogramlarına göre antibiyotik düzenlemesi yapılır. Sıklıkla en az 4 günü parenteral yoldan olmak üzere 7-14 gün tedavi verilir (20). ÜSE geçiren çocukların üçte birinde, sıklıkla ilk 2-6 ay içerisinde ÜSE tekrarlamaktadır (21). Tekrarlayan enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla antibiyotik profilaksisi verilebilir (22).

ÜSE tanısı alan yenidoğanların yaklaşık %30'unda üriner anomali eşlik etmekte, en sık vezikoüreteral reflü (VUR) saptanmaktadır. Yüksek üriner anomali insidansı nedeniyle ÜSE tanısı alan tüm yenidoğanlara görüntüleme yapılmalıdır. Yapısal anomalilerin tespiti için ayrıntılı üriner ultrasonografi (USG), tekrarlayan ÜSE açısından predispozan faktör olması ve uzun dönem istenmeyen etkileri nedeniyle VUR tespiti amacıyla miksiyon sistoüretrografisi (MSUG) çekilmelidir (21). Özellikle tekrarlayan ÜSE gelişen çocuklarda Teknesyum-99m (Tc-99m) dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanılarak yapılan statik böbrek sintigrafisi ile renal hasar taraması yapılabilir (23). Obstrüktif patolojilerin tespiti, renal konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla dinamik böbrek sintigrafileri de yapılabilmektedir. Yenidoğanlarda renal immatürasyon nedeniyle glomerüler filtrasyon ajanı olarak ekstraksiyonu yüksek olan Tc-99m mercaptoacetyltriglycine

(MAG3) kullanımı tercih edilmektedir. Bu sayede ardışık incelemelerde karşılaştırılabilir ve tutarlı sonuçlar elde edilebilmektedir.

Neonatal dönemde belirti ve bulguların spesifik olmaması nedeniyle ÜSE tanı ve tedavisi gecikebilmekte, izlemde komplikasyonlar gelişebilmektedir. 2 ay ve üzeri hastalar için ÜSE konusunda pediatrik kılavuzlar mevcut olsa da yenidoğan yaş grubu için fikir birliği bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde (YYBÜ) takip edilen neonatal ÜSE olgularının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini, eşlik eden üriner anomalileri, takip sonuçlarını, ünitemizde uygulanan ÜSE algoritmasını, kültürlerde üreyen mikroorganizma türleri ile koloni sayılarını ve izlemde gelişen komplikasyon durumunu retrospektif olarak değerlendirerek en doğru tanı ve tedavi planı ile renal hasar gelişimini önlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan tanımlamaya göre yenidoğan dönemi, term bebekler için doğum sonrası 0-28 günlük dönemi, erken doğan bebekler için düzeltilmiş yaşa göre 52. haftaya kadar olan dönemi kapsar.

ÜSE, çocukluk çağında ve yenidoğan döneminde sık görülen, tekrarlama riski bulunan enfeksiyonlardandır (11). Geliştiği yer ve enfeksiyonun ciddiyetine göre değişik şekillerde sınıflandırılabilir. Enfeksiyonun gelişim yerine göre, böbrek ve üreterleri içeriyorsa üst ÜSE, mesane ve üretrayı içeriyorsa alt ÜSE; ÜSE'ye ait belirti ve bulgu varlığına göre asemptomatik ve semptomatik ÜSE; enfeksiyonun ciddiyetine göre basit ve komplike ÜSE olarak sınıflandırılır (24). Altta yatan üriner anomali varlığı, neonatal dönemde ÜSE gelişimi, *E. coli* dışı patojenle ÜSE gelişimi komplike ÜSE olarak değerlendirilir (24).

2.2. Epidemiyoloji

Term yenidoğanlarda ÜSE prevelansı % 0.1-15 arasında iken prematüre yenidoğanlarda bu oran % 4-25 arasında değişmektedir (2,18,25). Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça ÜSE sıklığı artmaktadır (2). Yenidoğanlarda ÜSE tanısı sıklıkla postnatal 4. günden sonra konulmaktadır (5,7).

ÜSE yaşamın ilk yılında erkeklerde daha sık görülürken, ilerleyen dönemde kızlarda görülme sıklığı anlamlı olarak artar (11,26). Neonatal dönemde erkek bebeklerde, kız bebeklere göre 1.5 - 5 kat ÜSE görülmektedir. Prepişyum varlığı ve daha yüksek üropatojen yükü nedeniyle sünnetsiz erkeklerde sünnetsizlerden daha sık ÜSE gelişir (27).

ÜSE nedeniyle izlenen 3 aydan küçük infantlar ve term yenidoğanların % 4-7'sinde, pretermilerin %13'ünde eş zamanlı kan kültürü üremesi saptanmaktadır (1,2,28).

2.3. Etiyoloji

Tüm yaş gruplarında ÜSE’de en sık tespit edilen patojen *E.coli* olmakla birlikte yenidoğan döneminde *E.coli* dışı mikroorganizmalarla meydana gelen ÜSE’lerin oranı diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir (1,3,26,29–31).

Term yenidoğanların idrar kültürlerinden %80’e varan oranlarda *E. coli* izole edilmektedir. *E. coli* dışında; *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* türleri gibi gram negatif bakteriler ve daha az sıklıkla *Enterococcus* türleri, *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitif bakteriler saptanmaktadır. Prematüre yenidoğanlarda *Klebsiella* ve koagülaz negatif *Stafilokoklar* sık görülmekte, özellikle 1000 gramın altındaki prematürelerde *Candida* türleri öne çıkmaktadır (3).

VUR’u olan erkek yenidoğanlarda, *E.coli* dışı gram negatif mikroorganizmalarla gelişen ÜSE daha sıktır (2,32).

Yenidoğanlarda %6’yı bulan oranlarda ÜSE’ye eşlik eden kan kültürü pozitiflik oranları bildirilmiştir. Kan ve idrar kültürlerinde aynı mikroorganizma saptanan hastalar incelendiğinde, doğum tartısı ≥ 2500 gram olan yenidoğanların yaklaşık %40’ında gram pozitif mikroorganizmalar saptanmakta, doğum tartısı 2500 gram altında olan hastalarda ise *Candida* türleri öne çıkmaktadır (28).

Doğum şekli ÜSE’ye neden olan mikroorganizma tipini etkilemektedir. Sezaryen ile doğan yenidoğanlarda, normal vajinal yolla doğanlara göre *E. coli* dışı patojenle ÜSE gelişim riski daha yüksektir. Bunun sebebi doğum şeklinin yenidoğanların flora edinimini etkilemesidir (33).

2.4. Patogenez

Yenidoğanlarda, özellikle prematürelerde nötrofil fonksiyonları azalmıştır, immunoglobulin düzeyleri düşüktür, kompleman sisteminde kantitatif ve kalitatif defektler mevcuttur. İmmün sistem bileşenlerindeki eksikliklere bağlı olarak yenidoğan bebekler enfeksiyonlara yetersiz yanıt oluştururlar (34). Gestasyonel yaş, alta yatan hastalık, anneden geçen antikor düzeyi, patojenin virülansı, immun sistem defektleri enfeksiyon gelişimini etkiler. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA)

yenidoğanların yoğun bakım yatış sürelerinin uzaması da kazanılmış enfeksiyon sıklığını artırır (7).

Yenidoğanlarda ÜSE çoğunlukla periüretal kolonizasyonu takiben gelişen asendan enfeksiyonlardır. Hematojen yayılım, özellikle bağışıklık sistemi yeterince gelişmemiş, immunsupresif tedavi alan hastalarda meydana gelir, bu hastalarda çoğunlukla mantar ya da *Stafilokok* enfeksiyonları saptanmaktadır (35).

Plasentadan pasif olarak geçiş gösteren IgG yapısındaki antikorlar grup B streptokok gibi kapsüllü bakterilere karşı antikor aracılı savunma sağlar. Gram negatif bakterilere spesifik bakterisidal antikorlar ise çoğunlukla IgM yapısındadır, yenidoğanlar *E.coli* ve enterobakterlere karşı antikor aracılı savunmadan yoksundurlar (25,34).

Üropatojenik *E. coli*'nin virülansını P fimbria ve lipopolisakkaritler belirler. P fimbrialar, PapG adezini ile epitelyal hücrelerdeki reseptörlere bağlanır. Bakteriyel lipopolisakkaritler ise renal tübül epitel hücrelerindeki Toll-like reseptör-4'e (TLR-4) bağlanarak doku inflamasyonunu başlatır. "TLR-4", TLR ailesinden bir transmembran proteindir. Bu reseptörlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına, nötrofillerin bölgeye toplanmasına yol açar (36,37). Lipopolisakkaritler toplanan makrofajları da aktive eder. İnflamasyon; renal interstisyumda makrofajların varlığı, nötrofillerin bölgeye toplanması ve aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin üretilmesi yoluyla indüklenir. Bu durum patojenin öldürülmesi ile sonuçlanır (38).

Renal epitel hücreleri monosit kemoatraktan protein-1 salgılayarak enfeksiyon bölgesine monositleri toplar. Bu monositler dokuya geçince makrofajlara farklılaşır. Oluşan makrofajların bir kısmı interlökinler ve tümör nekrozis faktör alfa gibi inflamatuvar sitokinler salgılayarak patojeni öldüren proinflamatuvar makrofajlara, bir kısmı da antiinflamatuvar makrofajlara dönüşür. İnflamatuvar özellikte olanlar, renal hasarın ciddiyetine bağlı olarak transforming growth faktör β aracılığıyla renal fibrozisi indükler. Patojeni öldürmek için gerekli olan proinflamatuvar yanıt, çevre dokuya da zarar vererek doku iskemisine, tübüler hücre ölümüne neden olur, sonuçta renal skar gelişir (38–42)

2.5. Risk Faktörleri

Yenidoğanlarda ÜSE gelişiminde erkek cinsiyetin yanı sıra; prematürite, KBUSA varlığı (özellikle yüksek dereceli VUR), mesane kataterizasyonu, antibiyotik kullanım öyküsü, sünnetsiz olmak, mesane boynu disfonksiyonu, yüksek ateş, beyaz ırtan olmak ve genetik faktörler gibi risk faktörleri mevcuttur (10,43–45).

Akut piyelonefrit ilişkili renal skar gelişiminde; yüksek dereceli VUR varlığı (özellikle evre IV ve V), antibiyotik başlanması öncesinde 72 saatten uzun süre ateş olması, tekrarlayan ÜSE öyküsü, *E. coli* dışı patojenler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (46–51). TLR-4 gen varyantları, Heat shock protein – 72 (HSP72) proteinini kodlayan HSPA1B gen polimorfizmi, Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta 1 (TGF- β 1) gen polimorfizmleri gibi durumların akut piyelonefrit sonrasında renal skar gelişimine genetik yatkınlık gösterebildiği rapor edilmiştir (52–54)

Gebelik sırasında annede ÜSE öyküsü, yenidoğanlarda 5,9 kata kadar yüksek ÜSE riski ile ilişkilidir (55,56). Erken membran rüptürü olup doğum sonrası ateşi olan yenidoğanlarda daha yüksek ÜSE insidansı gözlemlendiği bildirilmiştir (56).

2.6. Semptomlar ve Klinik Bulgular

Yenidoğan döneminde semptom ve bulguların spesifik olmaması nedeniyle ÜSE tanısında gecikmeler yaşanabilmektedir (19) Neonatal dönemde klinik spektrum oldukça değişkendir. Hastalarda semptom olmadan ÜSE saptanabileceği gibi sepsisin eşlik ettiği akut piyelonefrit, akut böbrek yetmezliği gibi tablolar da izlenebilir (57).

ÜSE gelişen term bebekler genellikle ateş, yetersiz beslenme, kusma, ishal, letarji, büyüme gelişme geriliği ile başvurur (11,12,23,58). Prematüre bebeklerde de klinik belirtiler benzer olmakla birlikte ÜSE saptanan prematüre bebeklerin %50'sinden fazlasında apne gibi solunumsal semptomlar gözlemlenebilir (8). ÜSE saptanan yenidoğanların yarısından fazlasında ateş yoktur (59).

Neonatal ÜSE sarılık ile de ilişkilendirilmiştir (11,56). Sarılık, neonatal ÜSE'de tek bulgu olabilir (60). Uzamış sarılık veya patolojik sarılık ile başvuran term ve preterm bebeklerin %6-18'inde ÜSE saptandığı bildirilmiştir (13,61). Özellikle

postnatal 8. günden sonra gelişen sarılığı olan yenidoğanlar, ÜSE açısından araştırılmalıdır (14,60). APA, direkt bilirubin seviyeleri yüksek olan infantların ÜSE açısından taranmasını önermektedir. Sarılıklı bebeklerde idrar tetkiki ÜSE tanısını dışlamak için yeterli olmayabilir, bu hastalardan mutlaka idrar kültürü alınmalıdır (15).

2.7. Tanı

ÜSE tanısı, etken mikroorganizmanın idrar kültüründe anlamlı düzeyde üretilmesi ile konur. 2-24 ay arasındaki ateşli çocuklar için ÜSE kriterleri net olarak belirlenmiştir. Ancak yeterli çalışma olmaması nedeniyle neonatal popülasyonda ÜSE tanısı için farklı görüşler mevcuttur (11,58). 2-24 aylık çocuklarda, piyüri ya da TİT'te LE pozitifliğine ek olarak mesane kataterizasyonu ile uygun şekilde alınan idrar kültüründe en az 50.000 CFU/mL tekli patojen mikroorganizma üremesi ÜSE olarak tanımlanır (17).

Yenidoğanların daha sık idrara çıkması nedeniyle idrar kültürlerinde daha düşük koloni sayıları saptanabilir. Neonatal popülasyonda ÜSE tanısı için farklı görüşler mevcuttur. Weems ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada 1000-100.000 CFU/mL arasında değişen koloni sayısına sahip idrar kültürü üremesi ÜSE olarak tanımlanmıştır. Foglia ve Lorch (62) tarafından yapılan başka bir araştırmada ise idrar kültüründe ≥ 1000 CFU/mL tek bir mikroorganizma üremesi ya da ≥ 10.000 CFU/mL üreme olan iki mikroorganizmanın üremesi olarak tanımlanmıştır. Bonadio ve ark. (2) yaptığı çalışmada, idrar kültüründe ≥ 50.000 CFU/mL üreme olan tek bir mikroorganizma üremesi veya piyürinin eşlik ettiği 10.000 - 50.000 CFU/mL tekli mikroorganizma üremesi anlamlı kabul edilmiştir (2). Ülkemizde kabul gören Türk Neonatoloji Derneği (TND) Rehberine göre ise SPA ile alınan idrar kültüründe ≥ 1 CFU/mL gram pozitif mikroorganizma ya da ≥ 1000 CFU/mL gram negatif mikroorganizmanın, TÜMK ile alınan idrar kültüründe ≥ 10.000 CFU/mL mikroorganizmanın üretilmesi neonatal ÜSE olarak tanımlanmıştır (63).

Çocukluk döneminde ÜSE tanısında idrar toplama yöntemi büyük önem taşımaktadır (24). Yenidoğanlarda idrar kültürü için TÜMK, SPA ve steril torba ile idrar numunesi elde edilebilir. Torba ile toplama yöntemi diğer iki yöntemle

karşılaştırıldığında %80'e varan yüksek bir kontaminasyon oranına sahiptir, mümkün olduğunca bu yöntemden kaçınılmalıdır (17). SPA ile kontaminasyon oranı (%6), TMK ile kontaminasyon oranından (%9) biraz daha düşük olmasına rağmen; ebeveynlerin invaziv olması nedeniyle kabul etmemesi, geliğmiğ beceri ve ekipman gerektirmesi nedeniyle çoğu merkezde tercih edilen yöntem TMK olmaktadır (64). Son yıllarda yenidoğanlarda suprapubik ve lomber bölgeye uyarı sonrasında temiz orta akım idrar toplama yöntemi ve güvenilirliğine dair bazı alığmalar da mevcuttur (65,66).

İdrarda bulağın en yaygın iki kaynağı, sünnet derisi altından ya da vajinadan geerirken temas edebileceği deri ve dığkıdır. Özellikle sünnetsiz ve belirgin fimozisi olan yenidoğanlarda kontaminasyon riski yüksektir (24).

İdrar tetkikinde, her büyük büyütme alanında ≥ 10 skuamöz epitel hücre si varlığı, önemsiz düzeyde koloni sayısı ve orta akım alınan idrar kültüründe ≥ 2 patojen varlığı kontaminasyonu dğndrr (67). Yine idrar kültüründe *Lactobacillus*, *Corynebacterium* gibi üropatojen olmayan mikroorganizmalar ile viridan streptokok üremeleri çocuklarda kontaminasyon olarak dğnlebilir (17).

İdrar kültürünün neticelenmesi zaman aldığından TT ve idrar mikroskopisi bulgularının değerlendirilmesi erken tanı için önem tağır. Alınan taze idrarın bir saat içinde tetkik edilmesi, değerlendirilemeyecekse dört saati ağmayacak şekilde buzdolabında muhafaza edilmesi gerekir. Taze idrardan gönderilen TT'te LE ve nitrit bakılmalı, idrar mikroskopisinde beyaz küre ve bakteri varlığı incelenmelidir (2).

Nitrit testi, endojen nitratları nitritlere dnğtren bazı üropatojenler tarafından üretilen nitrat redüktazın varlığını gösterir. Nitrit pozitifliği, Enterobacteriaceae familyasındaki bakterilerin (*E. coli*, *Klebsiella* ve *Proteus* türleri) neden olduğu SE için oldukça spesifiktir. Nitrit oluğması için en az dört saat gerekir. Yenidoğanların sık idrar yapması nedeniyle idrar tetkikinde nitrit pozitifliği SE için anlamlı kabul edilebilir, ancak negatif olması SE tanısını dığlamaz. LE, lökositler tarafından salınır ve piyüri varlığını gösterir. Yenidoğanlarda LE testinin özgüllüğü, duyarlılığı kadar yüksek değildir. Bu nedenle LE pozitifliği halinde yalancı pozitiflik yapabilecek durumlar (rolitiazis, mesane kataterizasyonu vb.) açısından hasta değerlendirilmelidir

(1). Yenidoğanların sık idrar yapmaları ve yeterli substrat konsantrasyonlarının oluşamaması nedeniyle nitrit ve LE testleri yenidoğan döneminde genellikle anlamlı değildir (3,68).

Santrifüj edilmiş idrarda her büyük büyütme alanında en az 5 lökosit görülmesi piyüri olarak tanımlanır. Piyüri ÜSE olan yenidoğanların %50'den azında görülmektedir (69). Piyürinin olmaması, bazı üropatojenlerin güçlü inflamatuvar yanıtı ortaya çıkaramaması ile açıklanabilir (70). Gram pozitif mikroorganizmalar, gram negatiflere göre daha az piyüriye neden olmaktadır (71). Aynı grup mikroorganizmalar içinde de piyüri oranları farklılık göstermektedir. Gram negatif patojenlerden *E.coli* dışı etkenlerin *E.coli*'ye göre 3 ila 5 kat daha fazla piyüriye neden olduğu bildirilmiştir (70,72).

Lökosit sayısı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi laboratuvar parametrelerinde, ÜSE olan ve olmayan yenidoğanlar arasında önemli ölçüde fark yoktur (2,62). Prokalsitonin ile diğer parametrelerin (ESH, CRP, lökosit sayısı) karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilk ateşli ÜSE ile renal parankimal inflamasyonu erken tahmin etmede en güvenilir serum belirteci olarak prokalsitonin gösterilmiştir. Prokalsitonin doğumdan sonraki ilk iki günde bakteriyel enfeksiyon kanıtı olmaksızın fizyolojik olarak yükselebilir, ancak üçüncü günden itibaren referans değerler yenidoğan bebeklere uygulanabilir (73).

ÜSE ürosepsise neden olabileceği için, ÜSE düşünülen yenidoğanlardan eş zamanlı kan kültürü alınmalıdır (2). Ateşli ve toksik görünümde olan ÜSE tanılı yenidoğanlarda, eşlik edebilecek menenjit açısından BOS (beyin-omurilik sıvısı) incelemesi yapılması önerilmektedir (74).

2.8. Görüntüleme

ÜSE sonrası renal görüntüleme, altta yatan renal ya da üriner sistem anomalisi varlığını ekarte etmek ve renal hasarın derecesi konusunda bilgi edinmek amacıyla yapılmaktadır (24).

ÜSE tanısı alan yenidoğanların yaklaşık %30'unda üriner anomali eşlik etmekte ve en sık VUR saptanmaktadır (69). Yüksek üriner anomali insidansı

nedeniyle, ÜSE tanısı alan tüm yenidoğanlara görüntüleme yapılmalıdır. Yapısal anomalilerin tespiti için detaylı üriner USG, tekrarlayan ÜSE açısından predispozan faktör olan VUR'un tespiti için MSUG yapılmalıdır (1). Üriner USG ya da MSUG'de herhangi bir anormallik saptanmasa da renal skar tespiti için DMSA taraması yapılabilir (23).

Detaylı üriner USG'nin amacı; renal yapısal anomaliler, obstrüksiyon, nefrolitiazis, kalsifikasyon, abdominal kitle dahil olmak üzere üriner sistem anomalilerini değerlendirmektir. Üriner USG, VUR için az duyarlılığı olan bir görüntüleme yöntemidir. Üriner USG'nin normal olması yüksek dereceli reflüyü ekarte ettirmez (75). Üriner USG'de renal parankimal değişiklikler, üreteral dilatasyon ya da mesane anormallikleri saptanması daha yüksek VUR olasılığını gösterebilir (24).

İlk kez ateşli ÜSE geçiren 2-24 aylık bebeklere yönelik APA tarafından yayımlanan kılavuzda ilk ÜSE sonrasında tüm hastalara USG çekilmesi önerilirken, rutin MSUG önerilmemektedir. Üriner USG'de hidronefroz, yüksek dereceli VUR ya da obstrüktif üropati düşündürecek bulgular mevcutsa, atipik ÜSE gelişmişse MSUG önerilmektedir. Yenidoğanlar, tekrarlayan ÜSE olasılığı ve daha şiddetli renal skar potansiyeli nedeniyle bu kılavuz dışında tutulmuştur (17).

Neonatal dönemde ÜSE vakalarının %20'si VUR ile ilişkilidir (76). Bu nedenle bazı yazarlar, USG'de renal toplayıcı sistem anormalliklerinin varlığından bağımsız olarak ÜSE tanısı alan tüm bebeklerde MSUG yapılmasını önermişlerdir. Tüm VUR vakalarını teşhis etmenin önemini belirten bu yazarlar, tekrarlayan enfeksiyon ve renal fonksiyon kaybı riskine odaklanmışlardır (77). Bununla birlikte, özellikle son 10 yılda, ÜSE gelişen yenidoğanlarda USG'nin primer görüntüleme yöntemi olarak kalması ve rutin VCUG yapılmamasını savunan görüşler de mevcuttur (1,78,79). Bunun nedeni, ilk kez ÜSE geçiren çocukların üçte birinden azında VUR saptanması ve bunların da %10'undan azında evre IV-V VUR görülmesidir (80). Bu yazarlar yalnızca IV ve V. derece reflü olan hastaların risk altında olduğuna dair kanıtlar olması nedeniyle düşük dereceli VUR olan çocuklarda, radyolojik olarak reflünün gösterilmesinin daha az öneme sahip olduğunu ileri sürmektedirler (76,81,82). ÜSE sonrasında yapılan USG normal olduğunda, önemli renal anomalilerin atlanma riski son derece düşüktür. USG normal olan yenidoğanların

%10'unda VUR saptanmaktadır ve bunlar da sıklıkla düşük dereceli VUR'dur. Bu yaklaşımla az sayıda yüksek dereceli VUR vakası atlanabilse de çoğu bebekte gereksiz invaziv görüntüleme yapılması önlenmiş olur (1). İsmaili ve ark. (1) tarafından yapılan, ilk kez ateşli ÜSE geçiren 0-3 ay arası 209 hastanın incelendiği bir çalışmada, ÜSE saptanan yenidoğanların çoğunda yüksek dereceli VUR saptanmadığı, I-III. derece VUR saptanan yenidoğanlarda tekrarlayan enfeksiyon riskinde artış olmaksızın, reflünün 2 yıl içerisinde spontan gerilediği gösterilmiştir (1).

Anormal üriner USG, atipik üropatojen saptanması, komplike klinik seyri olan, ailesinde VUR ya da KBUSA öyküsü olan hastalarda ilk ateşli ÜSE sonrasında MSUG düşünülmelidir (17,83–85).

DMSA taraması akut piyelonefritin doğrulanması ve ateşli ÜSE sonrası gelişen renal parankimal hasarın değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte rehberlerde; erişilebilirliği, maliyeti, invaziv olması, yenidoğanlarda sedasyon gereksinimi ve radyasyona maruz bırakması nedeniyle oluşan endişeler sebebiyle, ilk kez ateşli ÜSE geçiren çocukların çoğunda DMSA taraması rutin olarak önerilmemekte, tekrarlayan ateşli ÜSE gelişen ya da üriner USG'de renal parankimal anomali saptanan hastalarda önerilmektedir (17,83,84). Akut piyelonefrit sırasında veya hemen sonrasında gerçekleştirilen DMSA taramasında saptanan kortikal hasar; önceden var olan konjenital veya kazanılmış lezyonlara ya da akut piyelonefrit ilişkili akut inflamatuvar reaksiyona bağlı olabilir. Enfeksiyondan 4 ila 6 ay sonra yapılan DMSA taraması, inflamatuvar reaksiyonun azalmasına izin verir. Bu taramadaki kortikal hasarın kalıcı renal skarı temsil ettiği düşünülebilir. Ancak hastaya akut piyelonefrit öncesi tarama yapılmamışsa, konjenital lezyonlardan ayırt etmek de zordur (86). Yaş küçüldükçe ÜSE sonrası renal skar gelişme riski artar, bu nedenle neonatal ÜSE tanısı alan hastaların skar açısından izlemi önemlidir (46).

Obstrüktif patolojilerin tespiti, renal konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla dinamik böbrek sintigrafileri de yapılabilmektedir. Yenidoğanlarda renal immatürasyon nedeniyle glomerüler filtrasyon ajanı olarak, ekstrasvasküler dağılımı ve düşük ekstraksiyon oranı gösteren teknesyum-99m (Tc-99m) dietilen-triamin-pentaasetat (DTPA) yerine, ekstraksiyonu yüksek olan Tc-99m mercapto-asetil-triglisin (MAG3) kullanımı tercih edilmektedir.

Bu sayede ardışık incelemelerde karşılaştırılabilir ve tutarlı sonuçlar elde edilebilmektedir (87).

2.9. Tedavi

2.9.1. Medikal Tedavi

Uygun tedavi seçimi için, ÜSE'ye neden olan patojenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi gerekir. Son yıllarda antibiyotiklere dirençli üropatojenlerin neden olduğu ÜSE oranının artması sonucu Ulusal ve Uluslararası Pediatri Rehberlerine göre başlanan ampirik antibiyotik tedavi başarısızlığı giderek artmaktadır (88). İmmunitesi yeterince gelişmemiş, renal skar riski yüksek olan ateşli yenidoğanlarda, direnç gelişimi düşük antimikrobiyal ajanların seçilmesi önerilmektedir (24).

YYBÜ'deki ÜSE ve sepsisin ana nedeni gram negatif bakterilerdir. Ortak etiyolojik ajanlar nedeniyle neonatal ÜSE ve sepsis için ampirik tedavi benzerdir (3). Genel olarak ampisilin-3. kuşak sefalosporin veya ampisilin-aminoglikozid tedavileri uygun kültürlerin alınması sonrasında ampirik olarak başlanır. Kültürde üreyen patojenlerin antibiyogram sonuçlarına göre tedavi düzenlenir. Neonatal dönemde üropatojenlerin büyük çoğunluğu, üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlıdır (89).

Yapılan bazı çalışmalarda 2-24 ay arası çocuklarda oral ve parenteral tedavi yanıtı açısından anlamlı fark olmasa da yenidoğanlarda ürosepsis ve renal skar gelişimi riski yüksek olduğundan sıklıkla parenteral tedavi tercih edilmektedir. Oral antibiyotiklerin absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması, klirensi ile ilgili endişeler ve tam tedavi edilmemiş enfeksiyon ilişkili sekeller nedeniyle geleneksel olarak daha uzun süreli ve intravenöz (IV) yoldan antibiyotik tedavileri uygulanmaktadır (90–92). Kısa süreli IV tedavi konusunda da çalışmalar mevcuttur. IV antibiyotiklerin daha kısa süreli uygulanması, sadece potansiyel iatrojenik komplikasyon riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda yatarak tedavinin sağlık sistemi üzerindeki maliyetini de azaltır, anne – bebek ilişkisinin kesintiye uğramasını engeller (93,94). Tedavi süresi konusunda fikir birliği bulunmasa da kabul gören genel görüş en az 4 günü parenteral olmak üzere 7-14 gün tedavi verilmesidir (20). Ülkemizde TND Rehberi önerilerine

uygun olarak ÜSE'ye eşlik eden kanıtlanmış sepsis varlığında 7-10 gün, menenjit varlığında 14-21 gün tedavi verilmektedir (63).

2.9.2. Profilaksi

ÜSE geçiren çocukların üçte birinde, sıklıkla ilk 2-6 ay içerisinde ÜSE tekrarlamaktadır (21). Renal skarı önlemede etkili olduğuna dair yeterli kanıt olmasa da profilaksi kullanımının nüks riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak nüks gelişimi halinde profilaksi kullanımının antibiyotik direnci riskini arttırabileceği düşünülmektedir (3). Özellikle antenatal dönemde yüksek dereceli reflü saptanan yenidoğanlarda, ilk ÜSE riskini azaltmak amacıyla profilaksi kullanımı düşünülmelidir (22). Avrupa Üroloji Derneği, Avrupa Pediatrik Üroloji Derneği, İsveç ve İtalyan Pediatrik Nefroloji Derneği; bebeklerde klinik prezentasyonun spesifik olmaması, IV antibiyotik uygulaması için hastaneye yatış ihtiyacı olması, septisemi riskinin yüksek olması gibi nedenlerle sürekli antibiyotik profilaksisi önermektedir (83,95–97).

2.9.3. Cerrahi Tedavi

ÜSE sonrasında VUR tanısı alan hastalarda çoğunlukla cerrahi operasyon ihtiyacı yoktur. Ancak posterior üretral valv (PUV), ciddi VUR, ciddi üreteropelvik bileşke darlığı (UPBD) saptanan hastalarda cerrahi müdahale gerekebilir (24,98).

Açık üreteral reimplantasyon temel cerrahi düzeltme yöntemi olmakla birlikte, özellikle düşük dereceli VUR için endoskopik tedavi de yaygın olarak kullanılmaktadır. Endoskopik tedavi, subüreteral ya da intraüreteral dolgu maddesi enjeksiyonunu içermektedir. Robot yardımlı ya da robotsuz laparoskopik reimplantasyon tekniklerinin kullanımı son yıllarda artmıştır ancak kullanımı belirli merkezlerle sınırlı kalmaktadır (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Farabi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalına bağlı YYBÜ’de 1 Ocak 2012 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında yatarak takip ve tedavi edilen ÜSE tanılı yenidoğanlarda retrospektif olarak yapıldı. Bu çalışma için KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 2023/107 ve Tarih:22.05.2023).

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Sebebi kan grubu uyuşmazlığı ile ifade edilemeyen patolojik sarılık veya uzamış sarılığı olan yenidoğanlarda TÜMK ile alınan idrar kültüründe ≥ 10.000 CFU/ml mikroorganizma üremesi olması ve bu hastaların teyit idrar kültürlerinde de aynı mikroorganizmanın ≥ 10.000 CFU/ml üremesi
2. Sepsis ve/veya ÜSE’ye ait olabilecek semptomu bulunan ve bu nedenle antibiyotik tedavisi başlanan hastalarda tedavi öncesinde alınan idrar kültüründe ≥ 10.000 CFU/ml mikroorganizma üremesi olması

3.1.1. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. TÜMK ile alınan idrar kültüründe *Corynebacterium*, *Lactobacillus* gibi florada bulunan mikroorganizma üremesi olması
2. TÜMK ile alınan idrar kültüründe birden fazla mikroorganizma üremesi olması
3. Poliklinik şartlarında steril torba ile idrar örnekleme yapıp TÜMK ile alınan teyit idrar kültüründe üreme olmaması
4. Sepsis kliniği olmayıp alınan teyit idrar kültüründe üreme olmaması veya farklı mikroorganizma üremesi olması

3.2. Tanımlamalar

Üriner sistem enfeksiyonu steril şekilde TÜMK ile alınan idrar kültüründe ≥ 10.000 CFU/ml tekli mikroorganizma üremesi, nefrostomi kataterinden alınan idrar kültüründe ≥ 1 CFU/mL gram pozitif mikroorganizma ya da ≥ 1000 CFU/mL gram negatif mikroorganizma üremesi olarak tanımlandı (63).

Ürosepsis idrar kültürü ve kan kültüründe aynı mikroorganizma üremesi olması veya EMA sepsis skorlamasına göre klinik sepsis bulgularına sahip vakalarda idrar kültüründe üreme olması olarak tanımlandı (99).

Teyit idrar kültürü TÜMK ile veya nefrostomi kataterinden alınan idrar kültüründe üreme olan ve antibiyotik tedavisi başlanması planlanan hastadan tedavi öncesinde TÜMK ile alınan idrar kültürü olarak tanımlandı (100).

Kontrol idrar kültürü ÜSE nedeniyle antibiyotik başlandıktan en az 48 saat sonra tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla TÜMK ile alınan idrar kültürü olarak tanımlandı (100).

Maturite dereceleri Doğum haftası <28 hafta olan bebekler aşırı preterm, $28^{0/7}$ – $31^{6/7}$ hafta olanlar çok küçük preterm, $32^{0/7}$ – $33^{6/7}$ hafta olanlar orta preterm, 34 – $36^{6/7}$ hafta olanlar geç preterm, $37^{0/7}$ – $38^{6/7}$ hafta olanlar erken term, $39^{0/7}$ – $40^{6/7}$ hafta olanlar term, $41^{0/7}$ – $42^{6/7}$ hafta olanlar ise geç term olarak tanımlandı (101).

Doğum ağırlığına göre tanımlama Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA), 1000-1499 gram olanlar çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA), 1500-2499 gram olanlar düşük doğum ağırlığı (DDA), 2500-3999 gram olanlar normal doğum ağırlığı, 4000 gram ve üzerinde olanlar ise iri bebek olarak tanımlandı (102).

Patolojik sarılık Doğum sonrası ilk 5 günde yenidoğanın gebelik hastası, postnatal yaşı, risk durumuna göre bilirubin nomogramında fizyolojik olarak değerlendirilmeyen sarılık olması, 5. gün sonrasında total serum bilirubin düzeyinin 14 mg/dl'nin üzerinde olması olarak tanımlandı (103).

Uzamış sarılık Term yenidoğanlarda 14 gün, preterm yenidoğanlarda 21. gün sonrasında sarılığın devam etmesi olarak tanımlandı (103).

Neonatal ÜSE tanısı alan ve çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (gebelik yöntemi, gebelik yaşı, doğum şekli, doğum ağırlığı, YYBÜ'ye yatış anındaki yaşı, ÜSE tanısı aldığı postnatal yaş), primer yatış nedenleri, klinik ve laboratuvar bulguları, TİT sonuçları, idrar direkt bakısında lökosit varlığı, kantitatif idrar kültürü sonuçları, idrar kültür antibiyogramları, eşlik eden kan kültürü ve BOS kültürü üremesi varlığı, kullanılan antibiyotik türleri, veriliş yolları ve kullanım süreleri, profilaksi kullanımı, profilakside kullanılan antibiyotik çeşitleri ve profilaksi süreleri, yapılan antenatal ve postnatal radyolojik görüntüleme sonuçları, altta yatan üriner anomali varlığı, izlemde enfeksiyonun tekrarlama durumu, tekrarlama zamanı, proteinüri, hipertansiyon ve kreatinin yüksekliği gibi komplikasyonların varlığı, cerrahi operasyon gerekliliği geriye dönük olarak incelendi.

Annelerin gravida, parite durumları, gebelik sırasında geçirdiği hastalıklar (ÜSE, koryoamniyonit vb), doğum öncesi 7 gün içerisinde antibiyotik kullanımları, TİT, idrar kültürü sonuçları ve kültür antibiyogramları kaydedildi.

Solunum sayısının dakikada 60'ın üzerinde olması takipne, kalp tepe atımının dakikada 180 atımdan yüksek olması taşikardi, vücut sıcaklığının 37.4°C'nin üzerinde olması hipertermi ve 36.5°C'nin altında olması hipotermi olarak kabul edildi. Kan basıncı alt ve üst sınırları yenidoğanlar için gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve postnatal yaşa göre belirlendi (104). Tam kan sayımında; beyaz küre sayısının 5.000/mm³'ün altında olması lökopeni, 20.000/mm³'ün üstünde olması lökositoz, trombosit sayısının 150.000/mm³'ün altında olması trombositopeni, 450.000/mm³'ün üstünde olması trombositoz olarak kabul edildi. Akut faz reaktan pozitifliği; CRP'nin 10 mg/L'nin üzerinde ve prokalsitoninin ilk iki gün 2 ng/mL'nin, daha sonraki günlerde ise 0.5 ng/mL'nin üzerinde ölçülmesi olarak değerlendirildi (105,106).

Transaminaz yüksekliği term yenidoğanlar için ALT'nin 40 IU/L, AST'nin 100 IU/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanırken, preterm yenidoğanlar için gestasyonel yaş ve postnatal yaşa göre ALT ve AST düzeylerinin 90. persentil üzerinde olması olarak tanımlandı (107). Kan şekerinin 180 mg/dL'nin üzerinde

ölçülmesi hiperglisemi, 50 mg/dL'nin altında ölçülmesi hipoglisemi olarak tanımlandı (108).

Periferik yayma bulgularında nötrofillerde toksik granülasyon ve sitoplazmik vakuolizasyon olup olmadığı kaydedildi. İmmatur nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranının (I/T oranı) ilk 48 saat için 0.16'dan, 48. saatten sonra 0.2'den yüksek olması I/T oranı yüksekliği olarak tanımlandı (109).

Kan kültürü sonuçlanana kadar tüm hastalara IV tedavi verildi. Kan kültüründe üreme saptanmayan hastaların tedavilerine IM yoldan devam edildi. Sepsis kliniği bulunan ya da ürosepsis tespit edilen hastalarda gram pozitif etken saptandıysa 7-10 gün, gram negatif etken saptandıysa 10-14 gün tedavi verildi. Menenjit eşlik ediyorsa tedavi süresi 14-21 güne tamamlandı (63).

Hastalar kreatinin yüksekliği, hipertansiyon ve proteinüri komplikasyonları açısından takip edildi. Pediatrik RIFLE kriterleri kullanılarak, hastaların gestasyonel ve postnatal yaşına uygun bazal kreatinin düzeyine göre %50 ve üzerinde artış olması kreatinin yüksekliği olarak tanımlandı (110). Postkonsepsiyonel yaşı aynı olan diğer yenidoğanlar ile karşılaştırıldığında, sistolik ve/veya diastolik kan basıncının ortalama +2 standart sapma deviasyonundan yüksek olması ya da kan basıncı persentilinin 95 persentil üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlandı (111). İzlemde proteinüri gelişimi spot idrar protein/kreatinin oranına göre belirlenmiş olup spot idrar protein/kreatinin oranının 6.aydan önce 0.8'in, 6-24 ay arasında ise 0.5'in üzerinde olması proteinüri olarak kabul edildi (112).

Hidronefroz derecesi, hastaların antenatal ve postnatal renal USG'de ölçülen renal pelvis anterior-posterior (AP) çaplarına göre; <7 mm (normal), 7-8 mm (hafif derecede), 9-15 mm (orta derecede), > 15 mm (ağır derecede) olarak tanımlandı (113).

3.3. İstatiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 23.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, interval değişkenler için ortalama, standart sapma minimum ve maksimum değerler hesaplanarak tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu. Bağımsız gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi

kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen p değeri <0.05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışma 2012- 2022 yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi Neonatoloji Bilim Dalı YYBÜ’de ÜSE tanısı ile takip ve tedavi edilen yenidoğanların dosyalarının retrospektif incelenmesiyle gerçekleştirildi. İdrar kültüründe üreme olan 1116 vaka tespit edildi. Bu vakalardan 276’sı çalışma kriterlerini karşıladığı için çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan vakaların demografik bilgileri Tablo 1’de gösterilmiştir. Erken term yenidoğanlarda ÜSE görülme oranı diğer gruplara göre daha fazlaydı. Hastaların 43’ünde (%15.6) KBUSA mevcut idi. Hastaların 43’ünde (%15.6) KBUSA mevcut idi. Bu 43 hastanın 27’sinde (%62.9) primer VUR, altısında (%13.9) UPBD, üçünde (%7.1) PUV ve sekonder VUR, birinde (%2.3) çift toplayıcı sistem, birinde (%2.3) renal agenezi, birinde (%2.3) ureterovezikal bileşke darlığı, birinde (%2.3) polikistik böbrek hastalığı, birinde (%2.3) ureterosel, birinde (%2.3) atnalı böbrek, birinde (%2.3) ekstrofia vezika vardı. On dördü (%46.7) bilateral, on altısı (%53.3) unilateral olmak üzere toplam 30 hastada VUR saptandı. 37 hasta (%13.4) antenatal hidronefroz tanısı almıştı, bunların da onunda VUR mevcuttu. Ayrıca 12 hastada (%4.3) nöral tüp defekti mevcut idi.

Tablo 1. Araştırmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özellikleri

		n (%)
Cinsiyet	Kız	99 (35.9)
	Erkek	177 (64.1)
Doğum şekli	NSVY	91 (33.0)
	C/S	185 (67.0)
Doğum ağırlığı	İri bebek	13 (4.7)
	Normal	200 (72.5)
	DDA	34 (12.3)
	ÇDDA	17 (6.2)
	ADDA	12 (4.2)
Gestasyonel yaş (Hafta)	Aşırı preterm	11 (4.0)
	Çok küçük preterm	21 (7.6)
	Orta preterm	15 (5.4)
	Geç preterm	47 (17.0)
	Erken term	113 (40.9)
	Term	65 (23.6)
	Geç term	4 (1.4)

NSVY: Normal spontan vaginal yol, C/S: Sezaryen seksiyö, DDA: Düşük doğum ağırlığı, ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı, ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlığı

2012-2022 yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde 1969 tanesi (%22.1) NSVY ile, 6927 tanesi (%77.9) C/S ile olmak üzere 8898 bebek doğdu. C/S ile doğan bebeklerde (%67) NSVY ile doğanlara göre (%33) daha yüksek oranda ÜSE gelişmesine rağmen, doğum şekli ile ÜSE saptanma oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.204$). ÜSE tanısı alan hastalardan NSVY ve C/S ile doğanlar arasında EBS gelişimi ya da eşlik eden kan kültürü üremesi açısından da anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızın kapsadığı on yıllık süreçte, prematürelerde ÜSE sıklığı (%3.5) term bebeklerden (%2.9) yüksek saptandı, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hastaların 115'i (%41.7) uzamış sarılık veya kan grubu uyumsuzluğu ile ifade edilemeyen patolojik sarılık, 94'ü (%34.1) prematürite sorunları, 43'ü (%15.6) antenatal tanı alan genitoüriner malformasyon, 12'si (%4.3) nöral tüp defekti, yedisi (%2.5) erken başlangıçlı sepsis, beşi (%1.8) geç başlangıçlı sepsis nedeniyle hastaneye yatırıldı. Hastaların 184'ünün (%66.7) yatışında alınan idrar kültüründe üreme saptanırken, 92 hastanın (%33.3) izleminde ÜSE tespit edildi. Hastaların yedisi (%2.5) postnatal 72. saatinde, 269'u (%97.5) ise ortalama 19.1 ± 15.0 günde (minimum 4, maksimum 37) ÜSE tanısı aldı. Postnatal 72. saatinde tanı alan hastalarda erken başlangıçlı sepsis mevcut idi. Bu yedi hastanın beşinde kanıtlanmış sepsis mevcuttu, ikisinde ürosepsis bulguları ile birlikte idrar kültüründe üreme vardı.

Hastaların annelerinin yaşı ortalama 30.0 ± 6.1 (minimum 17, maksimum 46) idi. Annelerin beşinde (%1.8) EMR, dokuzunda (%3.3) koryoamniyonit, 14'ünde (%5.1) son bir haftada antibiyotik kullanım öyküsü, beşinde (%1.8) gebelikte ÜSE öyküsü vardı. Annelerin 128'inden (%46.4) TİT bakılmış ve normal olarak sonuçlanmıştı. 25 annede (%9.1) ise TİT'te ÜSE şüphesi vardı. 50 anneden doğum öncesi idrar kültürü gönderilmiş olup beşinde kültür üremesi saptandı. Doğum öncesi alınan idrar kültüründe üreme olan beş anneden dördünün bebekleri EBS nedeniyle YYBÜ'ye yatırıldı, bebeklerinde de aynı mikroorganizma kaynaklı ÜSE (iki hastada *E.coli*, bir hastada *Klebsiella pneumoniae*, bir hastada *Enterobacter aerogenes*) saptandı. Kalan bir annenin idrar kültüründe *Staphylococcus aureus* üremişken bebeğinde *E.coli* üremesi mevcuttu, bu hastanın YYBÜ'ye yatış nedeni geç başlangıçlı

sepsis idi. Annesinde gebelikte ÜSE öyküsü olan yenidoğanlarda ÜSE gelişimi (%25), annelerinde ÜSE olmayanlara göre (%10.2) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.008$)

EBS nedeniyle yatırılan 7 hastadan 4'ünün (%57.1) annesinde gebelikte ÜSE öyküsü vardı. Annesinde gebelikte ÜSE öyküsü olan yenidoğanlarda EBS gelişimi, annelerinde ÜSE olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0.004$) Annede EMR, koryoamniyonit varlığı, doğum öncesi son 1 haftada antibiyotik kullanımı ve anne yaşı ile hastada EBS gelişimi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Annelerinde gebelikte ÜSE öyküsü olan ve ÜSE gelişen yenidoğanların postnatal yaşı (4.7 ± 7.0) annelerinde ÜSE olmayanlara göre (13.0 ± 17.9) anlamlı derecede düşük idi ($p=0.033$).

EMR gelişen ve ÜSE tanısı alan yenidoğanların ortalama yatış yaşı (4.4 ± 1.3) ile EMR gelişmeyen hastalara göre (12.5 ± 11.5) anlamlı derecede düşük idi ($p=0.041$).

Annelerinde koryoamniyonit öyküsü olan ve izleminde ÜSE gelişen 9 vaka (%3.3) mevcuttu (4 vaka *Enterococcus faecalis*, 1 vaka *Klebsiella pneumoniae*, 1 vaka *Pseudomonas aeruginosa*, 1 vaka *Serratia marcescens*, 1 vaka *Enterobacter cloaca*, 1 vaka *Streptococcus agalactiae*). Annede koryoamniyonit öyküsü olan yenidoğanlarda gram negatif mikroorganizma kaynaklı ÜSE gelişimi (%88.9), annelerinde koryoamniyonit öyküsü olmayanlara (%70.4) göre daha yüksek oranda izlenmekle birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.568$). Annelerinde koryoamniyonit öyküsü olan ve ÜSE gelişen yenidoğanların ortalama yatış yaşı (4.1 ± 2.9) annelerinde koryoamniyonit öyküsü olmayan hastalara göre (17.6 ± 12.6) anlamlı derecede düşük idi ($p=0.037$).

Annelerinde doğum öncesi son bir hafta içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olan ve izleminde ÜSE gelişen 14 hasta (%5.1) mevcuttu (5 vaka *E.coli*, 3 vaka *Enterobacter cloaca*, 2 vaka *Klebsiella pneumoniae*, 2 vaka *Enterococcus faecalis*, 1 vaka *Serratia marcescens*, 1 vaka *Streptococcus agalactia*). Annelerinde antibiyotik

kullanım öyküsü olan ve olmayan yenidoğanlar arasında ise yatış yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.212).

ÜSE tespit edilen yenidoğanlarda en sık saptanan semptomlar; sarılık (%41.7), emmede azalma (%30.4), ateş (%23.6), solunum problemleri (%21.4), kusma (%19.2), kapiller geri dolum zamanında uzama (%15.2), kutis marmaratus (%13.8) idi (Tablo 2). Sarılığı olan 115 hastanın 80'inde (%29.0) kan grubu uyumsuzluğu ile ifade edilemeyen patolojik sarılık, 35'inde (%12.7) uzamış sarılık mevcuttu. Prematüre yenidoğanlarda solunum semptomları, matürlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.011).

Tablo 2. Hastalarda en sık görülen semptomların dağılımı

	n (%)
Sarılık*	115 (41.7)
Emmede azalma	84 (30.4)
Ateş (>37.5°C)	65 (23.6)
Solunum sıkıntısı / yetmezliği	59 (21.4)
Kusma	53 (19.2)
Kapiller geri dolum zamanında uzama	42 (15.2)
Kutis marmaratus	38 (13.8)
Beslenme intoleransı	36 (13.0)
Taşikardi	31 (11.2)
Letarji	26 (9.4)
Bozulmuş periferik perfüzyon	16 (5.8)
Hipotonisite	11 (4.0)
Batında distansiyon	9 (3.3)
Bradikardi	6 (2.2)
İrritabilite	6 (2.2)
Hipotansiyon	5 (1.8)
İshal	2 (0.7)
İdrar çıkım hızı <1 ml/kg/sa	2 (0.7)
Rezidü	1 (0.4)
Ritim düzensizliği	1 (0.4)

*Kan grubu uyumsuzluğu ile ifade edilemeyen patolojik sarılık ve uzamış sarılık saptanan hastalar

ÜSE tespit edilen hastaların laboratuvar bulguları tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaların 19'unda (%6.9) lökopeni, 44'ünde (%15.9) lökositoz; 43'ünde (%15.6)

trombositopeni, 101’inde (%36.6) trombositoz vardı. Hastaların 116’sında (%42.0) CRP, 48’inde (%17.4) prokalsitonin yüksekliği mevcuttu. 15 hastada (%5.5) hipoglisemi, 2 hastada (%0.7) hiperglisemi saptandı. 155 hastada (%56.2) periferik yaymada I/T oranı yüksek bulundu, 14 hastada (%5.0) nötrofillerde toksik granülasyon ve/veya vakuolizasyon izlendi. Hastaların 24’ünde (%8.7) ALT yüksekliği, 95’inde (%34.4) AST yüksekliği, 115’inde (%41.7) total bilirubin yüksekliği mevcuttu. Sarılığı olan yenidoğanların total bilirubin düzeyleri ortalama 20.2 ± 4.8 (minimum 6.2 maksimum 37.0) idi. Direkt hiperbilirubinemisi olan 9 hasta (%3.3) vardı.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar ve periferik yayma bulguları (n=276)

		n (%)
Lökosit sayısı	Normal	213 (77.2)
	<5 bin	19 (6.9)
	>20 bin	44 (15.9)
Trombosit sayısı	Normal	132 (47.8)
	<150 bin	43 (15.6)
	>450 bin	101 (36.6)
C-Reaktif Protein	Normal	160 (58.0)
	Yüksek	116 (42.0)
Prokalsitonin	Normal	228 (82.6)
	Yüksek	48 (17.4)
Periferik yayma	Normal	118 (42.7)
	I/T oranı yüksekliği	158 (57.3)
	Nötrofillerde toksik granülasyon / vakuolizasyon**	14 (5.0)
ALT	Normal	252 (91.3)
	Yüksek	24 (8.7)
AST	Normal	181 (65.6)
	Yüksek	95 (34.4)
Total bilirubin	Normal	161 (58.3)
	Yüksek	115 (41.7)
Kan şekeri	Normal	259 (93.8)
	<50 mg/dL	15 (5.5)
	>180 mg/dL	2 (0.7)
Metabolik asidoz	Yok	252 (91.2)
	Var	24 (8.7)

**Nötrofillerde toksik granülasyon / vakuolizasyon saptanan hastaların tamamında I/T oranı yüksekti.

Ateşi olan ÜSE hastalarında ateşi olmayan hastalara göre lökositoz, CRP ve prokalsitonin yüksekliği, periferik yaymada I/T oranı yüksekliği, eşlik eden kan kültürü üremesi anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4). Ateşi olan

hastalarda serum total bilirubin düzeyi ateşi olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastalarda ateş varlığına göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (n=276)

		Ateş		p
		Var n (%)	Yok n (%)	
Lökositoz	Yok Var	45 (69.2) 20 (30.8)	187 (88.6) 24 (11.4)	<0.001
Lökopeni	Yok Var	60 (92.3) 5 (7.7)	197 (93.4) 14 (6.6)	0.781
Trombositoz	Yok Var	38 (58.5) 27 (41.5)	137 (64.9) 74 (35.1)	0.344
Trombositopeni	Yok Var	52 (80.0) 13 (20.0)	181 (85.8) 30 (14.2)	0.353
ALT	Normal Yüksek	57 (87.7) 8 (12.3)	195 (92.4) 16 (7.6)	0.352
AST	Normal Yüksek	19 (29.2) 46 (70.8)	76 (36.0) 135 (64.0)	0.391
CRP	Normal Yüksek	20 (30.8) 45 (69.2)	140 (66.4) 71 (33.6)	<0.001
Prokalsitonin	Normal Yüksek	46 (70.8) 19 (29.2)	182 (86.3) 29 (13.7)	0.007
Kan kültürü	Üreme yok Üreme var	59 (90.8) 6 (9.2)	208 (98.6) 3 (1.4)	0.006
I/T yüksekliği	Var Yok	46 (70.8) 19 (29.2)	109 (51.7) 102 (48.3)	0.010
Toksik granülasyon	Var Yok	6 (9.2) 59 (90.8)	8 (3.8) 203 (96.2)	0.103

* Prokalsitonin yüksekliği, ilk 48 saat için >2 ng/mL ve 48. saatten sonra >0.5 ng/mL olarak tanımlandı.

Sarılığı olan ÜSE hastalarının 27'sinde (%23.5) CRP, 12'sinde (%10.4) prokalsitonin pozitifliği mevcuttu. Sarılık ile prezente olan ÜSE hastalarında; CRP ve prokalsitonin yüksekliği, trombositopeni görülme oranı sarılığı olmayanlara göre anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalarda sarılık varlığına göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (n=276)

		Sarılık		p
		Var n (%)	Yok n (%)	
Lökositoz	Yok Var	101 (87.8) 14 (12.2)	131 (81.4) 30 (18.6)	0.201
Lökopeni	Yok Var	110 (95.7) 5 (4.3)	147 (91.3) 14 (8.7)	0.244
Trombositoz	Yok Var	72 (62.6) 43 (37.4)	103 (64.0) 58 (36.0)	0.816
Trombositopeni	Yok Var	104 (90.4) 11 (9.6)	129 (80.1) 32 (19.9)	0.031
ALT	Normal Yüksek	109 (94.8) 6 (5.2)	143 (88.8) 18 (11.2)	0.129
AST	Normal Yüksek	35 (30.4) 80 (69.6)	60 (37.3) 101 (62.7)	0.239
CRP	Normal Yüksek	88 (76.5) 27 (23.5)	72 (44.7) 89 (55.3)	<0.001
Prokalsitonin	Normal Yüksek	103 (89.6) 12 (10.4)	125 (77.6) 36 (22.4)	0.016
Kan kültürü	Üreme yok Üreme var	112 (97.4) 3 (2.6)	155 (96.3) 6 (3.7)	0.085
I/T yüksekliği	Var Yok	59 (51.3) 56 (48.7)	96 (59.6) 65 (40.4)	0.169
Toksik granülasyon	Var Yok	4 (3.5) 111 (96.5)	10 (6.2) 151 (93.8)	0.458

* Prokalsitonin yüksekliği, ilk 48 saat için >2 ng/mL ve 48. saatten sonra >0.5 ng/mL olarak tanımlandı.

ÜSE tanısı alan hastaların TİT bulgularına bakıldığında; hastaların 111'inde (%40.2) lökosit esteraz, 13'ünde (%4.7) nitrit pozitif. İdrar mikroskopisine göre hastaların 65'inde (%23.5) lökositüri, 10'unda (%3.6) bakteriüri vardı.

LE pozitifliği, nitrit pozitifliği, piyüri ve bakteriüri; idrar kültüründe üreyen mikroorganizma sayısı 50.000 CFU/mL ve üzerinde olan hastalarda, 10.000 ve 25.000 CFU/mL üreyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranlarda bulundu (Sırasıyla $p<0.001$, $p=0.012$, $p=0.048$, $p=0.025$)

Hastaların 272'sinden (%98.5) TÜMK ile, 4'ünden ise (%1.5) nefrostomi kataterinden steril şekilde idrar kültürü alındı. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve üreyen mikroorganizmaların koloni miktarına göre dağılımı

tablo 6’da gösterilmiştir. Hastaların 196’sının (%71.7) idrar kültüründe gram negatif, 71’inde (%25.0) gram pozitif mikroorganizma ve 9’unda (%3.3) mantar üremesi oldu.

Hastaların idrar kültüründe en sık üreyen mikroorganizma türleri sırası ile *Klebsiella pneumoniae* (%22.1) ve *E. coli* (%19.9) idi. İdrar kültürlerinden en sık izole edilen gram pozitif mikroorganizma ise *Enterococcus faecalis* (%14.1) idi.

Tablo 6. Hastaların idrar kültürü sonuçlarının dağılımı

İdrar kültüründe üreyen etken	Sayı
Gram negatif (n=196)	<i>Klebsiella</i> spp.
	72 (26.1)
	<i>Escherichia coli</i>
	55 (19.9)
	<i>Enterobacter</i> spp.
	41 (14.8)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	11 (4.0)
	<i>Serratia marcescens</i>
	6 (2.2)
Gram pozitif (n=71)	<i>Citrobacter</i> spp.
	4 (1.4)
	<i>Proteus mirabilis</i>
	3 (1.1)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Mantar (n=9)	2 (0.72)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>
	1 (0.36)
	<i>Burkholderia cepacia</i>
	1 (0.36)
Gram pozitif (n=71)	<i>Enterococcus</i> spp.
	50 (18.1)
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	8 (2.9)
	<i>Streptococcus agalactiae</i>
Mantar (n=9)	8 (2.9)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	4 (1.4)
	<i>Streptococcus mitis</i>
	1 (0.36)
Mantar (n=9)	<i>Candida albicans</i>
	9 (3.3)

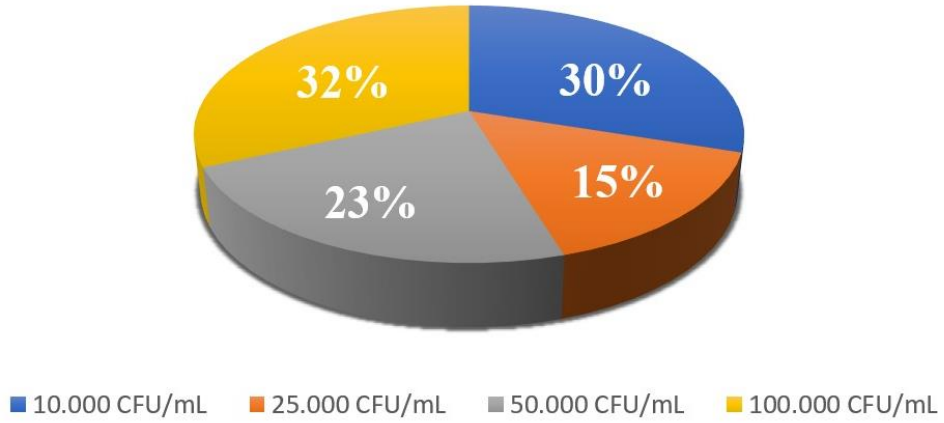
NSVY ile doğan hastaların idrar kültürlerinde en sık *E.coli* (%36.3) saptandı. C/S ile doğan hastaların idrar kültürlerinde en sık saptanan mikroorganizmalar ise sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* (%25.4), *Enterococcus faecalis* (%12.4), *E.coli* (%10.8) idi. C/S ile doğan hastalarda *E.coli* dışı mikroorganizmalarla ÜSE gelişimi (%89.1), NSVY ile doğanlara göre (%63.7) anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).

Hastaların doğum ağırlıklarına göre idrar kültüründe üreyen etkenler karşılaştırıldığında gram pozitif ve gram negatif etkenler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Doğum ağırlığı (<1500 gram: %10.3, <2500 gram: %8,0) ve gestasyonel yaş (<28 hafta: %12.2, <32 hafta: %9.6) azaldıkça idrar kültüründe mantar üreme oranının arttığı görüldü ($p<0.05$).

İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların koloni sayılarına bakıldığında 83 hastada (%30.1) 10.000 koloni, 42 hastada (%15.2) 25.000 koloni, 63 hastada (%22.8) 50.000 koloni ve 88 hastada (%31.9) 100.000 koloni mikroorganizma üremesi vardı (Şekil 1).

EMA sepsis skorlamasına göre sepsis olarak değerlendirilip antibiyotik tedavisi başlandığı için 155 hastadan (%56.2) teyit idrar kültürü alınmadı. Teyit idrar kültürü alınan hastaların 58'inde (%21.0) aynı etken 100.000 koloni üremişken 25'inde (%9.1) aynı etkenin 10.000 koloni üremesi oldu.

İdrar Kültüründe Üreme Miktarı (%)



Şekil 1. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların koloni sayıları dağılımı (n=276)

ÜSE tanılı hastaların laboratuvar bulguları idrar kültüründe üreme düzeyine göre karşılaştırıldığında; idrar kültüründe 25.000 koloni üzerinde üremesi olanların CRP ve prokalsitonin pozitiflik oranları, 25.000 koloni ve altında üremesi olanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).

İdrar kültüründe 10.000 koloni üreme olan hastaların ikisinde (%2.4), 25.000 koloni üreme olanların birinde (%2.4), 50.000 koloni üremesi olanların birinde (%1.6), 100.000 koloni üremesi olanların beşinde (%5.7) eş zamanlı kan kültürü üremesi mevcuttu. ÜSE saptanan hastalar arasında idrar kültüründe üreyen koloni sayısına göre; kan kültürü pozitifliği, lökositoz, lökopeni, trombositoz, trombositopeni, ALT, AST yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği, periferik yayma bulguları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. İdrar kültüründe üreme düzeyine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (n=276)

		Koloni Sayısı				p
		10.000 n (%)	25.000 n (%)	50.000 n (%)	100.000 n (%)	
Lökositöz	Yok	71 (85.5)	30 (71.4)	54 (85.7)	77 (87.5)	0.110
	Var	12 (14.5)	12 (28.6)	9 (14.3)	11 (12.5)	
Lökopeni	Yok	78 (94.0)	40 (95.2)	57 (90.5)	82 (93.2)	0.320
	Var	5 (6.0)	2 (4.8)	6 (9.5)	6 (6.8)	
Trombositöz	Yok	53 (63.9)	27 (64.3)	39 (61.9)	56 (63.6)	0.994
	Var	30 (36.1)	15 (35.7)	24 (38.1)	32 (36.4)	
Trombositopeni	Yok	69 (83.1)	38 (90.5)	51 (81.0)	75 (85.2)	0.594
	Var	14 (16.9)	4 (9.5)	12 (19.0)	13 (14.8)	
ALT	Normal	74 (89.2)	39 (92.9)	57 (90.5)	82 (93.2)	0.788
	Yüksek	9 (10.2)	3 (7.1)	6 (9.5)	6 (6.8)	
AST	Normal	26 (31.3)	12 (28.6)	26 (41.3)	31 (35.2)	0.508
	Yüksek	57 (68.7)	30 (71.4)	37 (58.7)	57 (64.8)	
CRP	Normal	47 (56.6)	34 (81.0)	34 (54.0)	45 (51.1)	0.010
	Yüksek	36 (43.4)	8 (19.0)	29 (46.0)	43 (48.9)	
Prokalsitonin	Normal	71 (85.5)	38 (90.5)	50 (79.4)	69 (78.4)	0.278
	Yüksek	12 (14.5)	4 (9.5)	13 (20.6)	19 (21.6)	
Kan kültürü	Üreme yok	81 (97.6)	41 (97.6)	62 (98.4)	83 (94.3)	0.104
	Üreme var	2 (2.4)	1 (2.4)	1 (1.6)	5 (5.7)	
I/T yüksekliği	Var	46 (55.4)	25 (59.5)	31 (49.2)	53 (60.2)	0.564
	Yok	37 (44.6)	17 (40.5)	32 (50.8)	35 (39.8)	
Toksik granülasyon	Var	4 (4.8)	0 (0.0)	4 (6.3)	6 (6.8)	0.284
	Yok	79 (95.2)	42 (100.0)	59 (93.7)	82 (93.2)	

276 hastanın 121'i (%43.8) izole ÜSE olarak değerlendirildi. 155 hastada (%56.2) ise ÜSE'ye eşlik eden klinik sepsis tablosu vardı. Dokuz hastada (%3.3) kan ve idrar kültüründe aynı mikroorganizma üremesi mevcuttu. Bu dokuz hastanın altısında (%66.7) gram negatif mikroorganizma (Bir vaka *E.coli*, bir vaka *Klebsiella pneumoniae*, bir vaka *Pseudomonas aeruginosa*, bir vaka *Enterobacter cloaca*, bir vaka *Enterobacter aerogenes*, bir vaka *Stenotrophomonas maltophilia*), ikisinde (%22.2) gram pozitif mikroorganizma (*Staphylococcus aureus*) ve birinde (%11.1) mantar üremesi (*Candida albicans*) vardı.

Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan ÜSE tanılı hastalarda 1500 gram ve üzerinde olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek kan kültürü pozitifliği mevcuttu ($p=0.042$). Gestasyonel yaşı 28 haftanın altında olan ÜSE tanılı hastalarda 28 hafta ve üzerinde olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek kan kültür pozitifliği mevcuttu

(p=0.034) Altta yatan üriner malformasyonu olan ÜSE hastalarında kan kültürü pozitiflik oranı (%11.6) üriner malformasyonu olmayanlara göre (%1.7) anlamlı derecede yüksekti (Tablo 8).

Tablo 8. İdrar kültüründe üreyen etken mikroorganizma türü, gram boyanma özelliği, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve üriner malformasyon varlığına göre kan kültüründe üreme durumunun karşılaştırılması (n=276)

		Kan kültüründe üreme		P
		Yok n (%)	Var n (%)	
Etken türü	Gram pozitif	70 (98.6)	1 (1.4)	0.180
	Gram negatif	189 (96.7)	7 (3.6)	
	Mantar	8 (88.9)	1 (11.1)	
Gram negatif etkenler	Escherichia coli	54 (98.2)	1 (1.8)	0.214
	Diğer gram negatifler	136 (96.4)	5 (3.6)	
Gram pozitif etkenler	Enterococcus faecalis	39 (100.0)	0 (0.0)	0.208
	Diğer gram pozitifler	30 (97.1)	2 (2.9)	
Doğum ağırlığı (gram)	<1500 gram	27 (93.1)	2 (6.9)	0.042
	≥1500 gram	240 (97.2)	7 (2.8)	
Doğum ağırlığı (gram)	<2500 gram	61 (96.9)	2 (3.1)	0.687
	≥2500 gram	206 (96.7)	7 (3.3)	
Gestasyonel yaş (hafta)	<37 hafta	91 (96.8)	3 (3.2)	0.586
	≥37 hafta	176 (96.7)	6 (3.3)	
Gestasyonel yaş (hafta)	<28 hafta	9 (81.9)	2 (18.1)	0.034
	≥28 hafta	257 (97.3)	7 (2.7)	
Üriner malformasyon	Yok	229 (98.3)	4 (1.7)	0.006
	Var	38 (88.4)	5 (11.6)	

Hastaların antenatal ve postnatal görüntüleme sonuçları tablo 9’da gösterilmiştir. Hastaların 239’unda (%86.6) antenatal USG normal iken, renal pelvis AP çapa göre 13 hastada (%4.7) hafif, 11 hastada (%4.0) orta, 13 hastada (%4.7) ağır hidronefroz vardı. Postnatal USG 238 hastada (%86.2) normal iken, 13 hastada (%4.7) hafif, 12 hastada (%4.3) orta, 13 hastada (%4.7) ağır hidronefroz mevcuttu.

201 hastaya MSUG çekildi, 30 hastada (%10.9) VUR saptandı. Bu hastaların 14’ünde (%46.7) bilateral VUR, 9’unda (%0.3) unilateral evre IV-V VUR mevcuttu.

VUR dışı üriner malformasyonu olan 13 hastanın (%4.7) MSUG sonuçları değerlendirildiğinde, dokuz vakada MSUG normalken iki vakada unilateral evre IV-

V VUR, bir vakada bilateral evre V-IV VUR, bir vakada unilateral evre III VUR, bir vakada unilateral evre I-II VUR saptandı.

Hastaların 58'ine (%21.0) ÜSE'den dört-altı ay sonra DMSA sintigrafisi çekildi, DMSA çekilen 18 hastada (%6.5) renal skar saptandı. Altı hastaya (%2.2) MAG-3 sintigrafisi çekildi. MAG-3 sintigrafisi çekilen altı hastanın üçünde (%50.0) VUR, ikisinde (%33.3) UPBD saptandı. ÜSE tanılı tüm hastaların 36'sına (%13.0) izlemde genitoüriner cerrahi operasyon gerekti.

177 erkek hastanın 30'unda (%16.9), 99 kız hastanın ise 13'ünde (%13.1) üriner malformasyon tespit edildi. Erkeklerde üriner malformasyonu oranı kızlara göre fazla idi, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ateşli ÜSE gelişen yenidoğanlar (%7.7) ve ateşsiz ÜSE gelişen yenidoğanlar (%3.8) arasında üriner malformasyon saptanma oranları açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.194$). Ateşli ÜSE gelişen hastalarda (%20.8), ateşi olmayanlara göre (%13.1) anlamlı derecede yüksek VUR saptandı ($p=0.020$).

MSUG ile değerlendirilen 201 hastanın 81'inde (%40.3) sarılık semptomu mevcuttu. Sarılık semptomu olan (%12.3) ve olmayan ÜSE hastaları (%16.7) arasında VUR saptanma oranları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.521$)

Tablo 9. Hastaların görüntüleme bulgularının dağılımı (n=276)

	n (%)
Antenatal USG'de renal pelvis AP çapına göre hidronefroz derecesi	Hidronefroz tespit edilmeyen 239 (86.6)
	Hafif hidronefroz 13 (4.7)
	Orta hidronefroz 11 (4.0)
	Ağır hidronefroz 13 (4.7)
Postnatal USG'de renal pelvis AP çapına göre hidronefroz derecesi	Hidronefroz tespit edilmeyen 238 (86.2)
	Hafif hidronefroz 13 (4.7)
	Orta hidronefroz 12 (4.3)
	Ağır hidronefroz 13 (4.7)
MSUG bulguları (n=201)	Normal 171 (62.0)
	Unilateral evre I-II VUR 4 (1.4)
	Unilateral evre III VUR 3 (1.1)
	Unilateral evre IV-V VUR 9 (3.3)
	Bilateral VUR 14 (5.1)
DMSA sintigrafisi bulguları (n=58)	Skar saptanmayan 40 (69.0)
	Skar saptanan 18 (31.0)
MAG3 sintigrafisi bulguları (n=6)	Normal 1 (16.6)
	Patolojik 5 (83.4)

On yıllık izlem sürecinde çalışmamıza dahil edilen hastaların idrar kültürlerinde üreyen etkenlerin direnç paternleri incelendiğinde; ilk beş yıllık dönemde *E.coli* suşlarının ampisilin direnci %56.7, gentamisin direnci %6.9, üçüncü kuşak sefalosporinlere direnci %42.9 iken; ikinci beş yıllık süreçte ampisilin direnci %72.7'ye, gentamisin direnci %19'a yükseldi, üçüncü kuşak sefalosporin direnci ise %28.6'ya geriledi. İlk beş yıllık dönemde *Klebsiella spp.*'nin ampisilin direnci %88.5, gentamisin direnci %40.7, üçüncü kuşak sefalosporinlere direnci %57.7 iken; ikinci beş yıllık süreçte ampisilin direnci %97.1'e yükseldi, gentamisin direnci %29.4'e, üçüncü kuşak sefalosporin direnci %40.6'ya geriledi. Karbapenemlere karşı ilk beş yılda direnç saptanmadı, son beş yılda *E.coli*'de meropenem direnci %11.1, imipenem direnci %12.5; *Klebsiella spp.*'de meropenem direnci %13.3, imipenem direnci %6.7 olarak tespit edildi.

İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların ampisilin direnci %69.8, sefotaksim direnci %38.0, gentamisin direnci %16.4, amikasin direnci %12.2, karbapenem direnci %7.8 olarak bulundu.

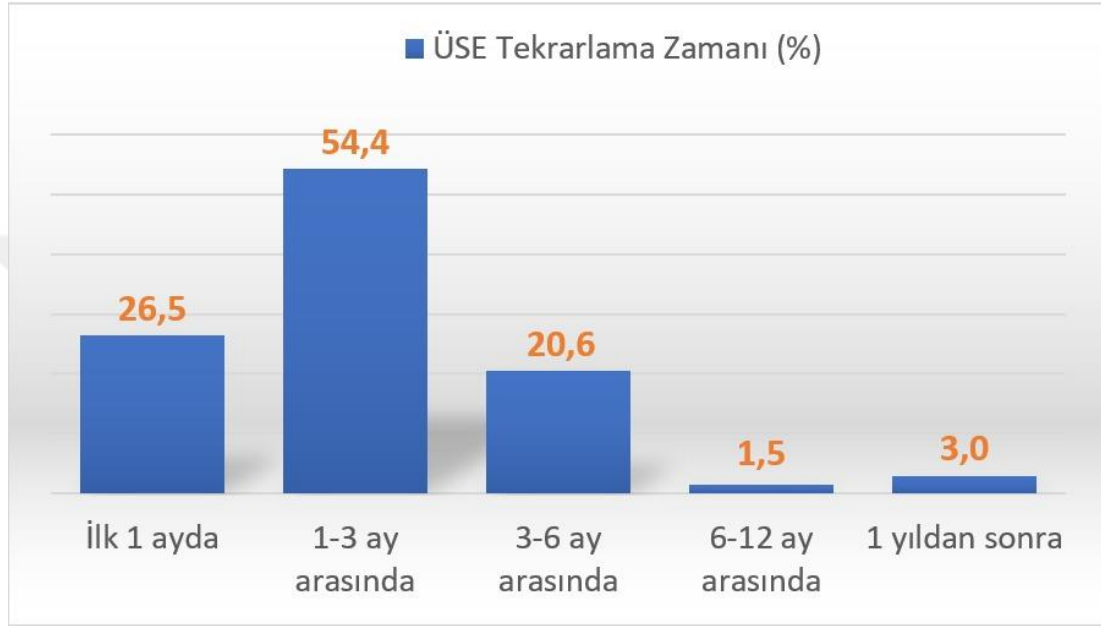
İdrar kültüründen izole edilen mikroorganizmaların 42'sinde (%15.2) genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi vardı. GSBL üreten 42 mikroorganizmanın 14'ü (%33.3) *E.coli*, 28'i (%66.7) *Klebsiella spp.* idi. *Enterobacter cloaca* üreyen 32 hastanın 1'inde (%3.1) potansiyel karbapenemaz üretimi mevcuttu. *Staphylococcus aureus* üreyen 8 hastanın 1'inde (%12.5) metisilin direnci saptandı.

Hastalardan 264'üne (%95.6) profilaktik antibiyotik olarak sefalekssin başlandı, bu 264 hastanın 69'una (%42) izlemde profilaksi değişikliği gerekti. 12 hastaya (%4.4) eksitus nedeniyle profilaksi başlanamadı. Profilaktik antibiyotik kullanan hastaların 178'ine (%64.5) 1-7 ay, 56'sına (%20.3) 8-14 ay, 25'ine (%9.2) 15 aydan uzun süre antibiyotik profilaksisi verildi.

Profilaksi değişikliği yapılan 17 hastada (%24.6) VUR, 12 hastada (%20.7) renal skar saptandı. VUR'u mevcut olan hastalarda (%56.7), olmayanlara göre (%20.5) anlamlı derecede yüksek oranda profilaksi değişikliği yapıldığı tespit edildi

($p=0.016$). Profilaksi değişikliği yapılan ve yapılmayan hastalar arasında renal skar varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

ÜSE tanısı alan ve profilaksi ile izleme alınan 70 hastada (%26.5) ÜSE tekrarı görüldü. Hastaların ilk ÜSE sonrası rekürren enfeksiyon gelişim sürelerinin dağılımı Şekil 2’de belirtilmiştir.



Şekil 2. İlk ÜSE sonrası rekürren enfeksiyon gelişim sürelerinin dağılımı (n=276)

Erkek yenidoğanlarda rekürren ÜSE gelişim oranı (%28.2), kızlara göre (%20.2) yüksekti, ancak aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.184$). Üriner malformasyonu olan hastalarda rekürren enfeksiyon gelişimi (%62.8), üriner malformasyonu olmayanlara göre (%18.5) anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Kan kültüründe üreme olan ÜSE hastalarında (%44.4), olmayanlara göre (%24.7) anlamlı derecede yüksek rekürren enfeksiyon gelişimi saptandı ($p=0.027$).

İdrar kültüründe 10.000 koloni mikroorganizma üremesi olan 83 hastanın 21’inde (%25.3), 100.000 koloni mikroorganizma üremesi olan 88 hastanın 22’sinde (%25.0) ÜSE tekrarladığı görüldü. Koloni sayısı ve mikroorganizmaların gram boyanma özelliklerine göre rekürren enfeksiyon görülme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. İdrar kültüründe üreyen etken mikroorganizma türü, koloni sayısı, gram boyanma özelliği, üriner malformasyon varlığına göre rekürren enfeksiyon gelişme durumunun karşılaştırılması (n=276)

		Rekürren enfeksiyon		P
		Yok n (%)	Var n (%)	
Koloni sayısı	10.000	62 (74.7)	21 (25.3)	0.674
	>10.000	144 (74.6)	49 (25.4)	
Koloni sayısı	<50.000	95 (76.0)	30 (24.0)	0.636
	≥50.000	111 (73.5)	40 (26.5)	
Koloni sayısı	<100.000	140 (74.5)	48 (25.5)	0.542
	100.000	66 (75.0)	22 (25.0)	
Mikroorganizmanın gram boyanma özelliği (n=267)	Gram pozitif	57 (80.3)	14 (19.7)	0.061
	Gram negatif	145 (74.0)	51 (26.0)	
Gram negatif bakteriler (n=196)	Escherichia coli	41 (74.5)	14 (25.4)	0.375
	Diğer gram negatifler	104 (73.2)	38 (26.8)	
Gram pozitifler bakteriler (n=71)	Enterococcus faecalis	30 (86.8)	5 (14.2)	0.088
	Diğer gram pozitifler	27 (75.0)	9 (25.0)	
Kan kültüründe üreme	Üreme yok	201 (75.3)	66 (24.7)	0.027
	Üreme var	5 (55.6)	4 (44.4)	
Üriner malformasyon	Yok	190 (81.5)	43 (18.5)	<0.001
	Var	16 (37.2)	27 (62.8)	

Yirmi dokuz hastanın (%10.5) izleminde ÜSE ilişkili komplikasyon gelişti. 20 hastada (%7.2) kreatinin yüksekliği, 7 hastada (%2.5) proteinüri, 2 hastada (%0.7) hipertansiyon saptandı.

Üriner malformasyonu olan hastalarda komplikasyon gelişimi (%37.2) üriner malformasyonu olmayanlara göre (%5.6) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Kan kültürü üremesi olan ÜSE hastalarında (%44.4) olmayanlara göre (%9,4) anlamlı derecede yüksek komplikasyon gelişimi saptandı ($p=0.032$). Doğum şekli, idrar kültüründe saptanan etkenlerin gram boyanma özellikleri ve koloni sayıları ile komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. İdrar kültüründe üreyen etken mikroorganizma türü, koloni sayısı, gram boyanma özelliği, üriner malformasyon varlığı ve doğum şekline göre komplikasyon gelişme durumunun karşılaştırılması (n=276)

		Komplikasyon		p
		Yok n (%)	Var n (%)	
Koloni sayısı	10.000	76 (91.6)	7 (8.4)	0.462
	>10.000	171 (88.6)	22 (11.4)	
Koloni sayısı	<50.000	115 (92.0)	10 (8.0)	0.312
	≥50.000	132 (87.4)	19 (12.6)	
Koloni sayısı	<100.000	170 (90.4)	18 (9.6)	0.297
	100.000	77 (87.5)	11 (12.5)	
Mikroorganizmanın gram boyanma özelliği (n=267)	Gram pozitif	64 (92.8)	5 (7.2)	0.148
	Gram negatif	177 (90.3)	19 (9.7)	
Gram negatif bakteriler (n=196)	Escherichia coli	49 (89.1)	6 (10.9)	0.559
	Diğer gram negatifler	126 (89.4)	15 (10.6)	
Gram pozitifler bakteriler (n=71)	Enterococcus faecalis	33 (94.3)	2 (5.7)	0.474
	Diğer gram pozitifler	33 (92.7)	3 (8.3)	
Kan kültüründe üreme	Üreme yok	242 (90.6)	25 (9.4)	0.032
	Üreme var	5 (55.6)	4 (44.4)	
Üriner malformasyon	Yok	220 (94.4)	13 (5.6)	<0.001
	Var	27 (62.8)	16 (37.2)	
Doğum şekli	NSVY	83 (91.2)	8 (8.8)	0.658
	C/S	164 (88.6)	21 (11.4)	

İdrar kültüründe 10.000 koloni mikroorganizma üremesi olan 17 hastanın 6'sında (%35.3), 100.000 üremesi olan 19 hastanın 7'sinde (%36.8) DMSA sintigrafisinde renal skar saptandı. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizma koloni sayısı DMSA'da renal skar varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05).

DMSA çekilen 58 hastanın 48'inin (%82.7) idrar kültüründe gram negatif, 9'unun (%15.6) idrar kültüründe gram pozitif, 1'inin (%1.7) idrar kültüründe mantar üremesi vardı. Mikroorganizmanın gram boyanma özelliği ile renal skar varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.565).

İdrar kültüründe gram negatif mikroorganizma üremesi olan ve DMSA çekilen 48 hastanın 8'sinin (%16.7) idrar kültüründe *E.coli* saptandı. *E.coli* dışı gram negatif mikroorganizmalar ile ÜSE gelişen yenidoğanlarda renal skar gelişimi oranı (%32.5), *E.coli* ile ÜSE gelişenlere göre (%25) yüksekti, ancak aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.884$).

İdrar kültüründe gram pozitif mikroorganizma üremesi olan ve DMSA çekilen 9 hastanın 6'sının (%66.7) idrar kültüründe *Enterococcus faecalis* saptanmakla birlikte *Enterococcus faecalis* ve diğer gram negatif mikroorganizma üremesi olan hastalar arasında renal skar gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.126$).

Üriner malformasyonu bulunan 43 hastanın 16'sının (%37.2) izleminde renal skar geliştiği görüldü. Altta yatan üriner malformasyonu olan ÜSE tanılı yenidoğanlarda renal skar gelişimi (%37,2), malformasyonu olmayanlara göre (%0.9) anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Eşlik eden kan kültürü üremesi olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek renal skar gelişti ($p=0.041$) (Tablo 12).

İdrar kültüründe üreyen mikroorganizma koloni sayısı ve eşlik eden kan kültürü üremesi ile MAG-3 sintigrafisinde patolojik bulgu saptanması arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 12. Koloni sayısı, idrar kültüründe üreyen etken mikroorganizma türü, gram boyanma özelliği, eşlik eden kan kültürü üremesi, üriner malformasyon varlığı ve doğum şekline göre DMSA sintigrafide renal skar varlığının karşılaştırılması (n=58)

		Renal skar		p
		Var n (%)	Yok n (%)	
Koloni sayısı	10.000	6 (35.3)	11 (64.7)	0.601
	>10.000	12 (29.3)	29 (70.7)	
Koloni sayısı	<50.000	8 (34.8)	15 (65.2)	0.299
	≥50.000	10 (28.6)	25 (71.4)	
Koloni sayısı	<100.000	11 (28.2)	28 (71.8)	0.597
	100.000	7 (36.8)	12 (63.2)	
Mikroorganizmanın gram boyanma özelliği (n=57)	Gram pozitif	3 (33.3)	6 (66.7)	0.565
	Gram negatif	15 (31.3)	33 (68.8)	
Gram pozitifler bakteriler (n=9)	Enterococcus faecalis	1 (16.7)	5 (83.3)	0.226
	Diğer gram pozitifler	2 (66.7)	1 (33.3)	
Gram negatif bakteriler (n=48)	Escherichia coli	2 (25.0)	6 (75.0)	0.884
	Diğer gram negatifler	13 (32.5)	27 (67.5)	
Kan kültüründe üreme	Üreme yok	15 (30.6)	34 (69.4)	0.041
	Üreme var	3 (33.3)	6 (66.7)	
Üriner malformasyon	Yok	2 (13.3)	13 (86.7)	<0.001
	Var	16 (37.2)	27 (62.8)	
Doğum şekli	NSVY	4 (26.7)	11 (73.3)	0.756
	C/S	14 (32.6)	29 (67.4)	

ÜSE tanısı ile YYBÜ'ye yatırılarak tedavi edilen hastalarda en sık saptanan semptom olan sarılık açısından hastalar değerlendirildiğinde; sarılığı olan ve olmayan ÜSE tanılı hastalar arasında koloni sayısı, eşlik eden kan kültürü üremesi varlığı, altta yatan üriner malformasyon varlığı, renal skar ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Sarılığı olan hastalarda ÜSE tekrarlama oranı (%18.3) sarılığı olmayanlara göre (%30.4) anlamlı derecede düşük idi ($p=0.031$) (Tablo 13).

Tablo 13. Koloni sayısı, eşlik eden kan kültürü üremesi, üriner malformasyon varlığı, komplikasyon ve rekürren üriner enfeksiyon gelişimi, renal skar gelişimi ile sarılık varlığının karşılaştırılması (n=276)

		Sarılık		p
		Var n (%)	Yok n (%)	
Koloni sayısı	10.000	38 (33.0)	45 (28.0)	0.368
	>10.000	77 (67.0)	116 (72.0)	
Koloni sayısı	<50.000	48 (41.7)	77 (47.8)	0.412
	≥50.000	67 (58.3)	84 (52.2)	
Koloni sayısı	<100.000	84 (73.0)	104 (64.6)	0.288
	100.000	31 (27.0)	57 (35.4)	
Kan kültüründe üreme	Yok	112 (97.4)	155 (96.3)	0.094
	Var	3 (2.6)	6 (3.7)	
Üriner malformasyon	Yok	100 (87.0)	133 (82.6)	0.416
	Var	15 (13.0)	28 (17.4)	
Renal skar (n=58)	Yok	16 (72.7)	24 (66.7)	0.514
	Var	6 (27.3)	12 (33.3)	
Rekürren enfeksiyon	Yok	94 (81.7)	112 (69.6)	0.031
	Var	21 (18.3)	49 (30.4)	
Komplikasyon	Yok	108 (93.9)	139 (86.3)	0.068
	Var	7 (6.1)	22 (13.7)	

5. TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonu, çocukluk çağında sık görülen, tekrarlama riski bulunan ve özellikle bir yaş altı hastalarda tedavinin gecikmesi durumunda renal skar gelişimi açısından yüksek risk barındıran önemli bir klinik problemdir. Neonatal dönemde diğer yaş gruplarına göre daha fazla görülen ÜSE, sepsis ve menenjit ile birliktelik gösterebilir ve altta yatan üriner malformasyon varlığına işaret edebilir (1,11). Yenidoğan döneminde semptom ve bulguların spesifik olmaması nedeniyle tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir (19). Bu vakaların izleyen dönemde renal yetmezliğe ilerleme eğiliminde olduğu düşünülürse, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi için hızlı tanı ve tedavi önem arz etmektedir (1,2).

Neonatal dönemde ÜSE şüphesi bulunan hastaların kesin tanısı, steril şekilde alınan idrar kültüründe anlamlı düzeyde mikroorganizmanın üretilmesi ile konulabilmektedir. Eşlik eden sepsis varlığından şüpheleniliyor ise, kan kültürü de alınmalıdır. Kültürlerin sonuçlanması için en az 24-48 saatlik bir süre gerektiği için; ampirik tedavide doğru antimikrobiyal ajanların tercih edilmesi açısından ÜSE ve eşlik edebilecek sepsis açısından risk faktörleri bilinmeli, hasta klinik ve laboratuvar özellikleri ile bir bütün halinde değerlendirilmelidir (5).

Neonatal dönemde ÜSE gelişimi açısından önemli risk faktörlerinden biri erkek cinsiyettir. Bu duruma yol açan en önemli neden, erkeklerde üriner sistemin doğumsal anomalilerinin daha sık görülmesidir (1). KBUSA saptanan yenidoğanlarda üriner sistemdeki idrar akışının ve mesane boşaltımının yetersizliği, anatomik bileşkedeki bozukluklar ve enfekte idrarın asendan kaçıışı nedeniyle daha sık ÜSE gelişir. Ayrıca erkek çocuklarda miksiyon basıncının daha düşük olması ve maturasyonla birlikte basıncın artışı nedeniyle yenidoğan döneminde ve yaşamın ilk yılında ÜSE’de baskın cinsiyet erkek iken, ilerleyen dönemde kızlarda ÜSE görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı bilinmektedir (11,26). Neonatal dönemde, erkeklerde kızların bir buçuk ila beş katı kadar ÜSE görülmektedir. Ülkemizde ÜSE saptanan yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda erkeklerde ÜSE görülme oranları %76-80 oranında rapor edilmiştir (114–116). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak

hastaların 177'si (%64.1) erkek cinsiyette idi, erkek/kız oranı 1.78 olarak tespit edildi. Üriner konjenital malformasyon oranı erkeklerde (%16.9), kızlara göre (%13.1) yüksek bulundu.

Prematüre yenidoğanlar; immatür immun sistemleri, üroepitelyal sistemin yetersiz gelişimi, primer hastalıkları nedeniyle girişimsel işlem maruziyetleri ve medikal tedavi gereksinimlerinin fazlalığı, ciltteki verniks kazeoza miktarlarının daha az olması, annelerinde daha sık koryoamniyonit ve EMR gelişimi nedeniyle matür yenidoğanlara göre daha yüksek enfeksiyon riski altındadır (7). Plasentadan büyük oranda gebeliğin son 3 ayında pasif olarak geçiş gösteren IgG yapısındaki maternal antikorlar grup B streptokok gibi kapsüllü bakterilere karşı antikor aracılı savunma sağlar. Prematüre yenidoğanlar bu geçiş sağlanamadan doğdukları için immunoglobulin seviyeleri yetersiz düzeydedir. Gram negatif bakterilere spesifik bakterisidal antikorlar ise çoğunlukla IgM yapısındadır, yenidoğanlar *E.coli* ve diğer enterobakterlere karşı antikor aracılı bu savunmadan da yoksundurlar (25).

Prematüre hastalarla ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, gestasyonel yaş azaldıkça ÜSE görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (2,5,25,101). Benzer şekilde çalışmamızın kapsadığı on yıllık süreçte prematürelerde ÜSE sıklığı (%3.5) term bebeklerden (%2.9) yüksek bulundu. ÜSE gelişen 71 yenidoğanın incelendiği Bıyıklı ve ark. (114) çalışmasında, 29 hastanın (%40.8) preterm olduğu bildirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 94'ü (%34.1) prematüre idi. Tüm hastaların gestasyonel yaşları ortalama 35.3 ± 2.4 hafta (minimum 25, maksimum 42 hafta) olarak bulunmuştur.

Yenidoğanlarda daha çok iki ve üçüncü haftalarda olmak üzere, sıklıkla postnatal dördüncü günden sonra ÜSE tanısı konulmaktadır (5,7). Gelişmiş ülkelerde yaşamın ilk üç gününde ÜSE görülme sıklığı $<1\%$ iken, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde bu oran 3% 'e ulaşabilmektedir (5,7). Behrman ve ark. (117) yaptığı çalışmada postnatal ilk 72 saatte ÜSE tanısı alan hasta oranı 1.1% iken, Riskin ve ark. (5) yaptığı çalışmada 0.94% olarak bulunmuştur. Bıyıklı ve ark. (114) yaptığı çalışmada, ÜSE nedeniyle izlenen 71 yenidoğanın tanı anındaki yaş ortalaması 18.8 ± 11.2 gün (minimum 2, maksimum 30 gün) olarak saptanmışken, Yangın Ergon ve ark. (115) yaptığı çalışmada ÜSE tanısı ile takibe alınan 35 yenidoğanın tanı yaşı ortalama

15.7 $\pm$ 8.5 gün (minimum 1 gün, maksimum 40 gün) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde yedi hasta (%2.5) postnatal 72. saatte; 269 hasta ise (%97.5) ortalama 19.1 $\pm$ 15.0 günde (minimum 4, maksimum 37 gün) ÜSE tanısı aldı. Postnatal 72. saatte tanı alan hastalar, erken başlangıçlı sepsis nedeniyle yatırılmışlardı. Bu hastaların beşinde eş zamanlı kan ve idrar kültürü üremesi, ikisinde ise idrar kültüründe üremeye ek olarak ürosepsis ile uyumlu bulgular mevcut idi. Bu hastalarda hematojen yolla böbreğe ulaşan mikroorganizmanın idrarla atılması sonucu idrar kültürünün pozitif olma olasılığı yüksektir (35).

Dünya Sağlık Örgütü'nün hedeflediği %10-15 optimal C/S oranına rağmen tüm dünyada C/S ile doğum tercihinin yıllar içerisinde giderek arttığı, artan bu oranların anne ve yenidoğan sağlığı açısından ciddi morbidite ve mortalite riski oluşturduğu bilinmektedir (118–120). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları verilerine göre ülkemizde de C/S oranları giderek artış göstermektedir (2008'de %37, 2013'te %48, 2018'de %52). İleri anne yaşı, nulliparite, obezitedeki artış, doğum anksiyetesi, C/S ile doğumun bebek açısından daha güvenilir olduğu düşüncesi, hekimler açısından malpraktis dava korkuları gibi nedenler bu artıştan sorumlu tutulmaktadır (118). Hyvönen ve ark. (121) tarafından doğum şekli ile neonatal enfeksiyon ilişkisinin incelendiği çalışmada, C/S ile doğanlarda ÜSE görülme oranı, NSVY ile doğanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak rapor edilmiştir. Bu durum C/S ile doğan bebeklerde floranın yeterli düzeyde gelişmemiş olması ve patojen mikroorganizmaların kolayca kolonize olması ile ilişkilendirilmiştir (122). Çalışmamızda hastaların %67'si C/S ile, %33'ü NSVY ile doğmuş ancak aralarında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hastanemizde literatürden yüksek oranlarda (%77.9) C/S tercih edildiği gözlemlenirken, C/S ile doğan hastaların tamamının ünitemiz tarafından takip edilmemesi ve bir kısmının dış merkezlere sevk edilerek takipten çıkması bu durum ile ilişkili olabilir. Bu konuda kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelik sırasında annede ÜSE öyküsünün yenidoğanlarda 5,9 kata kadar yüksek ÜSE riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (55). Annede ÜSE'ye neden olan mikroorganizmanın bir şekilde (EMR, vajinal kolonizasyon vs.) bebekte kolonize olması ÜSE'ye zemin hazırlamaktadır (123). Emamghorashi ve ark. (124) yaptığı 114 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada ÜSE tanılı yenidoğanların %30'unda, ÜSE

tanısı almayan kontrol grubunun ise %6.8'inde maternal ÜSE öyküsü saptanmıştır. Khalesi ve ark. (55) yaptığı, maternal ÜSE öyküsü ile neonatal ÜSE gelişim ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada, maternal ÜSE öyküsü olan yenidoğanların %30'unda, olmayanların ise %6.8'inde ÜSE geliştiği bildirilmiştir. Açıklanamayan indirekt hiperbilirubinemisi olan 496 yenidoğanın ÜSE açısından incelendiği Harb ve ark. (125) tarafından yapılan çalışmada ise, gebelikte ÜSE öyküsü olan annelerin bebeklerinde (%27.3), olmayanların bebeklerine göre (%6.6) daha yüksek oranda ÜSE geliştiği saptanmıştır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak annesinde gebelikte ÜSE öyküsü olan yenidoğanlarda (%25), olmayanlara göre (%10.2) anlamlı derecede yüksek oranda ÜSE geliştiği görüldü.

Orman ve ark. (126) yaptığı çalışmada annede gebelikte ÜSE varlığının, özellikle geç preterm yenidoğanlarda ÜSE gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde gebelikte maternal ÜSE öyküsü olan ve takiben ÜSE gelişen prematüre yenidoğanların tamamı geç preterm idi. Annelerinde gebelikte ÜSE öyküsü olan ve ÜSE gelişen yenidoğanların postnatal yaşı (4.7 ± 7.0) annelerinde ÜSE olmayanlara göre (13.0 ± 17.9) anlamlı derecede düşük bulundu.

Klinik spektrumun oldukça geniş olduğu yenidoğan döneminde belirti ve bulguların spesifik olmaması nedeniyle ÜSE tanısında zorluklar yaşanabilmektedir. Literatür incelendiğinde; sarılık (%3-75), ateş (%12-42), büyüme geriliği (%7-43), kusma (%6-41), emmede azalma (%3-35), ishal (%3-13), solunum problemleri (%2-10) term yenidoğanlarda ÜSE sırasında en sık görülen klinik belirtiler olarak bildirilmiştir. Prematüre yenidoğanlarda da benzer belirtiler görülmekle birlikte, matürlere oranla daha sık solunumsal semptomlar saptandığı rapor edilmiştir (2,3,11,114,116,126,127). Çalışmamıza dahil edilen yenidoğanlarda en sık saptanan semptomlar; sarılık (%41.7), emmede azalma (%30.4), ateş (%23.6), solunum problemleri (%21.4) ve kusma (%19.2) idi. Literatür ile uyumlu olarak prematüre yenidoğanlarda solunum semptomları, matürlere göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Arıkan ve ark. tarafından yapılan neonatal ÜSE tanılı 65 hastanın incelendiği çalışmada en sık görülen semptom sarılık (%55) olarak bildirilmiştir. ÜSE tanısı ile izlenen 32 geç preterm ve 28 term yenidoğanın karşılaştırıldığı Orman ve ark. (126)

tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, her iki grupta en sık semptomun sarılık (%75-%75) olduğu belirtilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen vakalarda da en sık saptanan klinik semptomun %41.7 oran ile sarılık olması göz önüne alındığında, eşlik eden semptom olmasa da kan grubu uyuşmazlığı ile açıklanamayan patolojik sarılıklarda veya uzamış sarılıklarda idrar kültürü ile ÜSE taraması yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Yaşamın ilk iki haftasında yenidoğanların yaklaşık 2/3'ünde sarılık görülür. Sarılık fizyolojik olabileceği gibi, ÜSE gibi bir nedene ikincil de olabilir (128). ÜSE sırasında, *E.coli* ve diğer gram negatif mikroorganizmalar ilişkili gelişen hemoliz indirekt hiperbilirubinemiye neden olabileceği gibi; bakteriyel ürünlerin direkt etkileri, toksin ilişkili mediatör salınımı ve mikrosirkulatuar değişiklikler nedeniyle direkt hiperbilirubinemi de gelişebilmektedir (129). Diğer yandan, antioksidan özelliği olan ve nitrik oksit aracılığıyla düz kasları gevşetici özelliği olduğu bilinen bilirubinin üriner sistem üzerindeki etkisine yönelik Murat ve ark. (130) tarafından yapılan çalışmada, yüksek bilirubin seviyelerinin tavşan üreteral ve mesane düz kasları üzerinde de gevşemeye neden olduğu bildirilmiştir. Üreteral peristaltizmdeki ve mesane kontraksiyonundaki azalmanın idrar akışını azaltarak rezidü idrara yol açmasının ÜSE oluşumuna zemin hazırladığı düşünülmektedir (130).

Postnatal sekizinci günden sonra gelişen sarılığı olan yenidoğanların ÜSE açısından araştırılması önerilmektedir (14,60). Sarılık, neonatal dönemde ÜSE'nin ilk ve tek bulgusu olabilir. Uzamış sarılığın yanı sıra, yaşamın ilk iki haftasında ortaya çıkan ve açıklanamayan patolojik sarılığı olan hastalarda da ÜSE saptanabilir (125,131). Bu vakaların tamamından idrar kültürü alınması durumunda oluşacak maliyet, kültürün invaziv yolla alınması ve yanlış pozitif sonuçlar sebebiyle ilk iki haftada gelişen yenidoğan sarılıklarında ÜSE açısından araştırmayı gereksiz bulan görüşler vardır (114,132,133). Ancak yaşamın ilk iki haftasında fototerapi gerektiren indirekt hiperbilirubinemi ile başvuran, sarılık dışı semptomu olmayan ve etyolojik incelemesinde başka anormallik saptanamayan (izoimmunizasyon, sistemik enfeksiyon, eritrosit enzim defektleri, hipotiroidizm, metabolik hastalıklar, sekestre kan vs.) yenidoğanların ÜSE açısından araştırılmasını öneren görüşler de mevcuttur (14,60,61,134).

Garcia ve Nager (60) nedeni açıklanamayan sarılığı olan sekiz haftadan küçük 160 hastayı incelediklerinde ÜSE oranını %7.5 olarak tespit etmişlerdir. Bu hastaların 3/4'ünün iki haftadan küçük olduğunu ve iki haftadan küçük yenidoğanlarda ÜSE prevelansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde, açıklanamayan indirekt hiperbilirubinemi ile başvuran iki haftadan küçük yenidoğanlarda %8-18 arasında değişen ÜSE oranları rapor edilmiştir (61,128,134). Çalışmamızda ÜSE tanısı ile izlenen hastaların %29'u diğer etiyolojik nedenlerle izah edilemeyen patolojik sarılık, %12.7'si ise uzamış sarılık ile başvurmuştu. Direkt hiperbilirubinemisi olan dokuz hasta (%3.3) vardı. Ateşi olan hastalarda sarılık oranı, olmayanlara göre belirgin derecede düşük idi. Uzamış sarılık olsun veya olmasın, izole sarılık ile başvuran ve nedeni açıklanamayan patolojik sarılığı olan yenidoğanların ÜSE açısından değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Sarılıklı bebeklerde tam idrar tetkiki ÜSE tanısını dışlamak için yeterli değildir, bu hastalardan mutlaka idrar kültürü alınmalıdır (15).

Hemogram ve CRP gibi laboratuvar parametreleri, düşük spesifiteyi nedeniyle ÜSE açısından tanı koydurucu değildir (2,62). Literatürde neonatal ÜSE hastalarının %3-26'sında lökositoz, %24-32'sinde CRP yüksekliği bildirilmiştir (127,135). Prokalsitonin ile diğer parametrelerin (ESH, CRP, lökosit sayısı) karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilk ateşli ÜSE ile renal parankimal inflamasyonu erken tahmin etmede en güvenilir serum belirteci olarak prokalsitonin gösterilmiştir (73). Prokalsitonin doğumdan sonraki ilk iki günde bakteriyel enfeksiyon kanıtı olmaksızın fizyolojik olarak yükselebilir, ancak üçüncü günden itibaren referans değerler yenidoğan bebeklere uygulanabilir (73). I/T oranı, neonatal sepsis için duyarlılığı yüksek parametrelerden biridir, erken sepsislerde CRP'den daha yüksek spesifiteye sahiptir ve sepsis ekartasyonunda anlamlıdır (109). Çalışmamızda hastaların 44'ünde (%15.9) lökositoz, 116'sında (%42.0) CRP yüksekliği, 48'inde (%17.4) prokalsitonin yüksekliği mevcuttu. 155 hastada (%56.2) periferik yaymada I/T oranı yüksek bulundu. 14 hastada (%5.0) nötrofillerde toksik granülasyon ve/veya vakuolizasyon izlendi. Ateşi olan ÜSE hastalarında ateşi olmayan hastalara göre lökositoz, CRP ve prokalsitonin yüksekliği, periferik yaymada I/T oranı yüksekliği, eşlik eden kan kültürü üremesi anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu. Ateşi olan hastalarda serum total bilirubin düzeyi ateşi olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktü. Sarılık ile prezente

olan ÜSE hastalarında; CRP ve prokalsitonin yüksekliği, trombositopeni görülme oranı sarılığı olmayanlara göre anlamlı derecede düşük idi. Bu laboratuvar bulguları sepsisin de göstergeleridir (106,108). Vakalarımızdaki ürosepsis oranı %3.3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ÜSE tanısı alan hastalarda AST yüksekliği (%34.4), ALT yüksekliği (%8.7) ve direkt hiperbilirubinemi (%3.3) diğer laboratuvar bulguları idi.

Perine bölgesine yapıştırılan idrar torbaları kullanılarak idrar toplanması yüksek kontaminasyon riski taşıdığı için neonatal ÜSE tanısında rolü yoktur (136). Kataterizasyon ya da suprapubik yöntemlerle steril şekilde alınan taze idrar örneğinden gönderilen idrar kültüründe anlamlı düzeyde mikroorganizma üremesi olması, neonatal ÜSE tanısı konulmasında altın standart yöntemdir (105). Kültürün sonuçlanması en az 24-48 saat süre gerektirdiği için, santrifüje edilmiş idrar örneğinin mikroskopik incelemesinde anlamlı düzeyde lökosit ve/veya bakteri görülmesi, TİT'te LE ve nitrit pozitifliği gibi tanıya yardımcı yöntemler daha büyük çocuklarda kullanılabilse de, neonatal dönemde güvenilirlikleri düşüktür (137–139).

Mesane bekleyen idrarda lökositlerin parçalanması sonucu açığa çıkan lökosit esteraz, immün sistemleri yeterli maturasyona sahip olmayan ve nötrofil sayıları az olan, mesane kapasitesinin azalmış olduğu neonatal dönemde yanlış negatif saptanabilmektedir (137). Gram negatif mikroorganizmaların nitrit üretebilmesi için de idrarın mesanede en az dört saat beklemesi gerekir. *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinin nitrati indirgeyemedikleri ve nitrit pozitifliğine neden olmadıkları bilinmektedir. İdrar çok dilüe olduğunda da idrarda nitrit negatif saptanabilir. Bu nedenle işeme sıklığının fazla olduğu, çoğunlukla hipostenürik idrara sahip olan yenidoğanlarda nitrit pozitifliği daha düşük oranlarda saptanmaktadır (17,140). Amerikan Pediatri Akademisi, 2-24 ay arasındaki ateşli çocuklarda idrar tetkikinde LE veya nitrit pozitifliği sensitivitesini %93 olarak belirtmektedir (17). ÜSE tanılı üç aydan küçük bebeklerde ise, ÜSE'nin ≥ 50.000 CFU/mL mikroorganizma üremesi olan hastalar olarak tanımlandığı daha yakın tarihli çalışmalarda %84-94 arasında değişen daha yüksek sensitivite oranları saptansa da; ÜSE'yi idrar kültüründe ≥ 10.000 CFU/mL mikroorganizma üremesi olarak tanımlayan çalışmalarda idrar tetkiki sensitivite oranları %48-81 arasında bildirilmiştir (69,141–144). Crain ve Gershel (69), sekiz haftadan küçük 442 bebeği incelediği ve

32'sinde ÜSE saptanan çalışmalarında hastaların yarısında idrar tetkikinin normal olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Garcia ve Nager (60) tarafından açıklanamayan sarılığı olan sekiz haftadan küçük 160 vakanın incelendiği başka bir çalışmada, ÜSE tanısı alan hastaların %58'inde idrar tetkiki ve mikroskopisinin normal olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da ≥ 10.000 CFU/mL mikroorganizma üremesi olan hastaları ÜSE olarak kabul eden diğer çalışmalarla benzer şekilde ÜSE tanısı alan yenidoğanların 111'inde (%40.2) lökosit esterase, 13'ünde (%4.7) nitrit pozitifliği mevcuttu. İdrar mikroskopisine göre hastaların 65'inde (%23.5) lökositüri, 10'unda (%3.6) bakteriüri vardı. LE pozitifliği, nitrit pozitifliği, piyüri ve bakteriüri; idrar kültüründe üreyen mikroorganizma sayısı 50.000 CFU/mL ve üzerinde olan hastalarda, 10.000 ve 25.000 CFU/mL üreyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranlarda bulundu.

Rahman ve ark. (138) tarafından 110 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada hastaların 35'inde piyüri saptanmış, piyürisi olan 35 yenidoğanın %71.4'ünün idrar kültüründe üreme olmadığı, anlamlı düzeyde piyüri saptanmayan yenidoğanların %38.2'sinde ise idrar kültüründe üreme olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da idrar mikroskopisine göre hastaların sadece 65'inde (%23.5) piyüri, 10'unda (%3.6) bakteriüri vardı. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizma sayısı 50.000 CFU/mL ve üzerinde olan hastalarda, 10.000 ve 25.000 CFU/mL üreyenlere göre daha yüksek oranda LE pozitifliği, nitrit pozitifliği, piyüri ve bakteriüri saptandı. Bu yöntemler daha büyük çocuklarda ÜSE tanısı açısından değerli olsa da, neonatal dönemde idrar analiz ve mikroskopisinin sensitivite ve pozitif prediktif değerinin düşük olması nedeniyle hastaların ancak %30-50'si doğru şekilde tahmin edilebilmektedir. Diğer yandan piyüri, TİT'te LE veya nitrit pozitifliğinin olmaması durumunda da ÜSE tanısından uzaklaşımamalıdır (9,145). Neonatal dönemde ÜSE tanısı koymada idrar tetkiki ve mikroskopisi tek başına anlamlı değildir, şüphelenilen her hastadan mutlaka mesane kataterizasyonu ya da suprapubik aspirasyon ile kültür alınmalıdır (1).

ÜSE kriterleri 2-24 ay arasındaki ateşli çocuklar için net olarak belirlenmiştir (17). Yenidoğanların daha sık idrara çıkması nedeniyle idrar kültürlerinde daha düşük koloni sayıları saptanabileceği için, neonatal popülasyonda ÜSE tanısı için kesin sınırlar çizilememiştir (11,58). Bonadio ve ark. (2) çalışmasında idrar kültüründe $\geq$

50.000 CFU/mL tekli mikroorganizma üremesi veya piyürinin eşlik ettiği 10.000-50.000 CFU/mL tekli mikroorganizma üremesi anlamlı kabul edilmişken, Foglia ve Lorch (62) tarafından yapılan bir başka araştırmada ise idrar kültüründe tek bir mikroorganizmanın ≥ 1000 CFU/mL üremesi ya da iki mikroorganizmanın ayrı ayrı ≥ 10.000 CFU/mL üremesi ÜSE olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği (TND) Rehberi doğrultusunda SPA ile alınan idrar kültüründe ≥ 1 CFU/mL gram pozitif mikroorganizma ya da ≥ 1000 CFU/mL gram negatif mikroorganizmanın, TÜMK ile alınan idrar kültüründe ≥ 10.000 CFU/mL mikroorganizmanın üretilmesi neonatal ÜSE olarak kabul edilmektedir (63).

Çalışmamızda hastaların 272'sinden (%98.5) TÜMK ile, dördünden ise (%1.5) nefrostomi kataterinden steril şekilde idrar kültürü alındı. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmaların koloni sayılarına bakıldığında 83 hastada (%30.1) 10.000 CFU/mL, 42 hastada (%15.2) 25.000 CFU/mL, 63 hastada (%22.8) 50.000 CFU/mL ve 88 hastada (%31.9) 100.000 CFU/mL mikroorganizma üremesi vardı. Teyit idrar kültürü alınan hastaların 58'inde (%21.0) aynı etken 100.000 koloni üremişken 25'inde (%9.1) aynı etkenin 10.000 koloni üremesi oldu. Eşik değer olarak 50.000 CFU/mL olarak seçilseydi, 125 hasta (%45.3) atlanmış olacaktı. Bu 125 hastanın 18'inde (%14.4) üriner malformasyon saptandı. Üriner malformasyon saptanmayan 107 hastanın üçünde (%2.8) ürosepsis geliştiği düşünüldüğünde, yenidoğanlar için idrar kültüründe 10.000 CFU/mL ve üzerinde mikroorganizma üremesinin anlamlı kabul edilmesi daha uygun bir yaklaşım olabilir. Bu konuda kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Neonatal dönem dışındaki tüm yaş gruplarında ÜSE'de en sık tespit edilen patojen *E.coli* olmakla birlikte yenidoğan döneminde KBÜSA sıklığının diğer yaş gruplarından yüksek olması nedeniyle *E.coli* dışı mikroorganizmalarla meydana gelen ÜSE'lerin oranı diğer yaş gruplarına göre daha yüksektir (1–3,26,29–32). Sarılıklı bebeklerde gram negatif mikroorganizmaların eritrositlerde hemolize yol açarak bilirubin yükünü arttırdığı bilinmektedir (125,129). Uzamış sarılık ile prezente olan ÜSE hastalarının idrar kültürlerinde *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* saptanma sıklığının arttığını belirten çalışmalar mevcuttur (129,135). İndirekt hiperbilirunemisi olan 152 yenidoğanın incelendiği ve hastaların %21.1'inde ÜSE saptanan Chamdine

ve ark. (129) çalışmasında, idrar kültüründe en sık saptanan patojenler sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* (%46.8) ve *E.coli* (%37.5) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların 196'sının (%71.7) idrar kültüründe gram negatif, 71'inde (%25.0) gram pozitif mikroorganizma ve 9'unda (%3.3) mantar üremesi oldu. İdrar kültürlerinde en sık saptanan mikroorganizmalar sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* (%26.1) ve *E.coli* (%19.9) idi.

Sezaryen seksiyoyla doğan yenidoğanlarda, flora ediniminin etkilenmesi ve patojen mikroorganizmaların kolayca kolonize olması nedeniyle normal vajinal yolla doğanlara göre *E.coli* dışı patojenle ÜSE gelişim riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (33,122). Çalışmamızda da NSVY ile doğan hastaların idrar kültürlerinde en sık *E.coli* (%36.3) izole edilmişken, C/S ile doğan hastaların idrar kültürlerinde en sık saptanan mikroorganizmalar sırasıyla *Klebsiella pneumoniae* (%25.4), *Enterococcus faecalis* (%12.4), *E.coli* (%10.8) olarak saptandı. Literatür ile uyumlu şekilde çalışmamızda C/S ile doğan hastalarda *E.coli* dışı mikroorganizmalarla ÜSE gelişimi (%89.1), NSVY ile doğanlara göre (%63.7) anlamlı derecede yüksek bulundu.

Doğum ağırlığı düşük, prematüre yenidoğanların idrar kültürlerinde mantar üreme sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (28). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde, doğum ağırlığı (<1500 gram: %10.3, <2500 gram: %8,0) ve gestasyonel yaş (<28 hafta: %12.2, <32 hafta: %9.6) azaldıkça idrar kültüründe mantar üreme oranında artış olduğu saptandı. Hastaların doğum ağırlıklarına göre idrar kültüründe üreyen etkenler karşılaştırıldığında gram pozitif ve gram negatif etkenler arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yaş küçüldükçe, özellikle iki ayın altında, ÜSE'ye eşlik edebilecek bakteriyemi riski belirgin artmaktadır (146). 2000 yılı öncesinde yapılan çalışmalarda, yenidoğanlarda %21-31 arasında değişen, daha yüksek ürosepsis oranları saptanırken, son 20 yılda yapılan çalışmalarda takip, tanı ve tedavideki gelişmelerle birlikte sepsis/ürosepsis oranlarının azaldığı bildirilmiştir (2,146-148). Literatürde ÜSE tanısı alan yenidoğanlarda ürosepsis saptanma oranı %1-10 arasında belirtilmektedir. Term yenidoğanlarda ÜSE'lerin %2-7'sine bakteriyemi eşlik etmekte iken, prematürelerde bu oran %10-13'e yükselmektedir (1,2,28). Çalışmamızda kan ve idrar kültüründe aynı

mikroorganizma üremesi olan hasta oranı, literatür ile uyumlu olarak %3.3 idi. Term yenidoğanların %2.2'sinde, preterm yenidoğanların ise %5.3'ünde ürosepsis saptandı. Kan kültürü üremesi olan dokuz hastanın altısında (%66.7) gram negatif, ikisinde (%22.2) gram pozitif mikroorganizma ve birinde (%11.1) mantar üremesi vardı. Gestasyonel yaşı <28 hafta, doğum ağırlığı <1500 gram ve altta yatan üriner malformasyonu olan ÜSE hastalarında kan kültürü pozitiflik oranlarının yüksek olduğu gözlemlendi. Prematüre ve üriner malformasyona sahip hastalar başta olmak üzere, ÜSE tanısı alan tüm yenidoğanlar, eşlik edebilecek bakteriyemi açısından detaylı değerlendirilmelidir (6,7,149).

Kan kültüründe üreme saptanan hastaların üçü (%33.3) sarılık nedeniyle başvurmuştu. Bu hastaların biri antenatal hidroüreteronefroz tanılı, postnatal MSUG'ta bilateral evre IV VUR saptanan bir hasta iken, diğer ikisi sebebi kan grubu uyumsuzluğu ile izah edilemeyen sarılığı olan yenidoğanlardı. Sarılık ile başvuran hastalarda klinik iyi gözükse de bakteriyemi olma ihtimalinin bulunduğu gözden kaçırılmamalıdır.

Çalışmamızda kan kültürü üremesi olan hastaların idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizma koloni sayıları değerlendirildiğinde; iki hastada 10.000 CFU/mL (Bir vaka *Candida albicans*, bir vaka *Staphylococcus aureus*), bir hastada 25.000 CFU/mL (*Klebsiella pneumoniae*), bir hastada 50.000 CFU/mL (*Pseudomonas aeruginosa*), beş hastada ise 100.000 CFU/mL (Bir vaka *E.coli*, iki vaka *Enterobacter spp*, bir vaka *Stenotrophomonas maltophilia*, bir vaka *Staphylococcus aureus*) mikroorganizma üremesi mevcuttu. Bazı merkezler ÜSE tanısı için idrar kültüründe koloni sayısı sınırını 50.000 CFU/mL olarak baz alsalar da 10.000 ve 25.000 CFU/mL mikroorganizma üremesi olup kan kültürü pozitifliği olan hastaların mevcudiyeti, yenidoğanlarda ÜSE tanısına yönelik idrar kültüründe üreyen mikroorganizma sayısı alt sınırının 10.000 CFU/mL olmasının daha doğru bir yaklaşım olacağını göstermektedir.

ÜSE tanısı alan yenidoğanlarda rutin lomber ponksiyon yapılması tartışmalı bir konudur. Üç aydan küçük bebeklerde, ÜSE ile birlikte bakteriyel menenjit görülme riski çok düşüktür (<%1), ancak hastaların %3'e kadarında steril pleositoz görülebilir (74,148,150,151). Tebruegge ve ark. (74) tarafından ÜSE tanılı 163 yenidoğanın

incelendiği çalışmada menenjit oranı %1.2 olarak bildirilmiştir. ÜSE geçiren yenidoğanların on yıl süre ile prospektif izlendiği, Bonadio ve Maida (2) tarafından yapılan çalışmada ise menenjit vakası saptanmamıştır. Çalışmamızda menenjit birlikteliği açısından yedi hastaya (%2.5) beyin omurilik sıvısı örnekleme yapıldı ve hiçbir hastada menenjit saptanmadı. ÜSE tespit edilen, sepsisin klinik ve laboratuvar bulgularının olmadığı, bakteriyeminin tespit edilmediği izole ÜSE vakalarında LP yapılmadan hasta izlenebilir, ancak bu konuda kesin karara varmak için kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Üriner sistem enfeksiyonlarında yeterli süre boyunca, uygun dozda, etkin tedavi verilmemesi durumunda renal skar ve ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle idrar kültürlerinde saptanan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları, çoğunlukla ampirik başlanan tedavinin etkinliği açısından oldukça önemlidir (48). Son yıllarda antibiyotik dirençlerinde ciddi artış izlenmektedir. Yüksel ve ark. (152) 2006 tarihli çalışmasında, neonatal ÜSE vakalarında ampisilin tedavisine *E.coli* direncini %73.3, *Klebsiella spp.* direncini %82.3 olarak bildirmiştir. ÜSE tanılı 229 yenidoğanın incelendiği, 2012 tarihli Yu-Jie ve ark. (153) çalışmasında *Klebsiella spp.* ve *E.coli* suşlarında %85'in üzerinde ampisilin ve sefalosporin direnci varken karbapenem direnci saptanmamıştır. On yıllık izlem sürecinde çalışmamıza dahil edilen hastaların idrar kültürlerinde üreyen etkenlerin direnç paternleri incelendiğinde; ampisilin tedavisine *E.coli* direncinin ilk 5 yıllık dönemde %56.7 iken, son 5 yılda %72.7'ye; *Klebsiella spp.* direncinin ise %88.5'den %97.1'e yükseldiğini saptadık. Gentamisin tedavisine *E.coli* direncinde artış varken (%6.9'dan %19.0'a), *Klebsiella spp.* direncinde azalma (%40.7'den %29.4'e) mevcuttu. On yıllık süreçte, üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç *E.coli*'de %42.9'dan %28.6'ya, *Klebsiella spp.*'de ise %57.7'den %40.6'ya gerilemişti. Karbapenemlere karşı ilk 5 yılda direnç saptanmamışken, son 5 yılda *E.coli*'de meropenem direnci %11.1, imipenem direnci %12.5; *Klebsiella spp.*'de meropenem direnci %13.3, imipenem direnci %6.7 idi. İdrar kültüründen izole edilen mikroorganizmaların 42'sinde (%15.2) GSBL üretimi (14 vaka *E.coli*, 28 vaka *Klebsiella spp.*) mevcuttu.

Çalışmamızda idrar kültürlerinde üreyen tüm mikroorganizmalara bakıldığında; ampisilin direnci %69.8, sefotaksim direnci %38.0, gentamisin direnci

%16.4, amikasin direnci %12.2, karbapenem direnci %7.8 olarak bulundu. Özellikle hızla artan ampisilin direnci düzeyleri endişe vericidir. Dinamik olarak değişen antibiyotik dirençleri nedeniyle, hastanın bulunduğu YYBÜ’de sık saptanan mikroorganizmalar ve antibiyogramları da göz önüne alınarak ampirik tedavi seçimi yapılması ve mevcut tedavilerin akılcı şekilde kullanımı uygun olacaktır.

İlk kez ateşli ÜSE geçiren 2-24 aylık bebeklere yönelik APA tarafından yayımlanan kılavuzda ilk ÜSE sonrasında tüm hastalara USG çekilmesi; USG’de hidronefroz, yüksek dereceli VUR ya da obstrüktif üropati düşündürecek bulgular mevcutsa, atipik ÜSE gelişmişse MSUG çekilmesi önerilmektedir. Yenidoğanlar, tekrarlayan ÜSE olasılığı ve daha şiddetli renal skar potansiyeli nedeniyle bu kılavuz dışında tutulmuştur (17). ÜSE tanısı alan yenidoğanların yaklaşık %30’unda üriner anomali eşlik etmekte ve en sık VUR saptanmaktadır (154). Çalışmamızda 43 hastada (%15.6) KBUSA saptandı. Bu hastaların 27’sinde (%62.9) primer VUR, altısında (%13.9) UPBD, üçünde (%7.1) PUV ve sekonder VUR, birinde (%2.3) çift toplayıcı sistem, birinde (%2.3) renal agenezi, birinde (%2.3) üreterovezikal bileşke darlığı, birinde (%2.3) polikistik böbrek hastalığı, birinde (%2.3) üreterosel, birinde (%2.3) atnalı böbrek, birinde (%2.3) ekstrofia vezika mevcut idi. Ayrıca 12 hastada (%4.3) nöral tüp defekti mevcut idi.

Neonatal dönemde ÜSE vakalarının %10-25’i VUR ile ilişkilidir (50,76). Tekrarlayan enfeksiyon ve renal fonksiyon kaybı riski nedeniyle tüm VUR vakalarının teşhis edilmesi, USG’de anormallik saptanmasa da ÜSE tanısı alan tüm yenidoğanlara MSUG çekilmesi gerektiğini savunan görüşler olduğu gibi, ilk kez ÜSE geçiren çocukların üçte birinden azında VUR saptanması ve %10’undan azında evre IV-V VUR görülmesi nedeniyle rutin MSUG yapılmaması ve USG’nin primer görüntüleme yöntemi olarak kalması gerektiğini savunan görüşler de mevcuttur (1,77–80).

Çalışmamızda ÜSE saptanan hastaların tamamı ayrıntılı üriner USG ile değerlendirildi, 43 hastada (%15.6) anormal USG bulguları mevcuttu. 201 hastaya MSUG çekildi, literatür ile benzer şekilde 30 hastada (%14.9) VUR saptandı. Görüntülemeler ile VUR saptanan 30 hastanın 11’inde (%40) evre IV-V VUR mevcuttu (MSUG çekilen tüm hastaların %5.5’i). USG bulgularına göre hastalar değerlendirildiğinde, anormal USG bulgusu olan 43 hastanın 19’unda (%44.2) VUR

vardı (Beş vakada evre I-II, üç vakada evre III, on bir vakada evre IV-V). USG sonucu normal olan 233 hastanın ise 11'inde (%4.7) VUR tespit edildi (Dokuz vakada evre I-II, bir vakada evre III, bir vakada evre IV). MSUG ile değerlendirilen 201 hastanın 81'inde (%40.3) sarılık semptomu mevcuttu. Sarılık semptomu olan ve olmayan ÜSE hastaları arasında VUR saptanma oranları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla %12.3 ve %16.7).

ÜSE sonrasında yapılan USG normal olduğunda, önemli renal anomalilerin atlanma riski son derece düşüktür (1,9,17). İsmaili ve ark. (1) tarafından yapılan, ilk kez ateşli ÜSE geçiren üç ay altında 209 hastanın incelendiği çalışmada, ÜSE saptanan üç ay altı hastaların çoğunda yüksek dereceli VUR saptanmadığı, I-III. derece VUR saptanan hastalarda tekrarlayan enfeksiyon riskinde artış olmaksızın, reflünün iki yıl içerisinde spontan gerilediği bildirilmiştir. USG normal olan yenidoğanların yaklaşık %10'unda VUR saptanmaktadır ve bunlar da sıklıkla düşük dereceli VUR'dur (2). Biz de benzer şekilde postnatal USG'si normal olan 233 hastanın ise 11'inde (%4.7) VUR tespit ettik. Bu hastaların dokuzu tek taraflı evre I-II VUR, biri tek taraflı evre III VUR, biri de tek taraflı evre IV VUR tanısı aldı. Antenatal dönemde hidronefroz tanısı alan 37 hasta mevcuttu (13 vakada hafif hidronefroz, 11 vakada orta hidronefroz, 13 vakada ağır hidronefroz). Antenatal hidronefrozu olan 37 hastanın 17'sinde (%46.0) spontan rezolüsyon geliştiği, 20 hastanın (%54.0) ise postnatal dönemde VUR tanısı aldığı belirlendi. Spontan rezolüsyon gelişen hastaları hafif ve orta hidronefrozu olan hastalar oluşturmaktaydı. Tüm hastalar iki yıllık izlem süresini tamamlamadıkları için spontan rezolüsyon oranları verilememiştir.

USG sonucu normal olan hastalarda rutin MSUG çekiminden kaçınılması ile çoğu yenidoğana gereksiz invaziv görüntüleme yapılmasının önlenmesi yaklaşımına karşın az sayıda ve önemli VUR vakasının da atlanabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle rutin MSUG çekmek yerine hasta bazlı değerlendirme yapılmalıdır. ÜSE tanısı alan tüm hastaların eşlik eden yapısal anomaliler için detaylı renal ve üriner USG ile değerlendirilmesi; anormal üriner USG bulguları olan, idrar kültüründe atipik üropatojen (non-*E.coli*) saptanan, komplike klinik seyir gösteren, ailesinde VUR ya da KBUSA öyküsü olan yenidoğanlarda ilk ateşli ÜSE sonrasında MSUG yapılması daha uygun bir yaklaşım olabilir.

İlk kez üç-dört yaşında ÜSE geçiren ve ilk USG ve DMSA taramaları normal olan çocukların iki ila on bir yıllık takiplerinde %4'ünde renal skar geliştiği saptanmış, bu hastaların tamamının en az üç kez tekrarlayan ÜSE geçiren çocuklar olduğu bildirilmiştir (46). İlk DMSA'da skar saptanmayan hastaların, tekrarlayan ateşli ÜSE atakları sonrasında yeni gelişen skar oranları düşük bulunmuştur (155). Bir yaş altındaki çocuklarda ise, ilk ateşli ÜSE sonrasında çocukların %4-51'inde renal skar geliştiği bildirilmiştir (50,82,156-160). Maliyeti, invaziv olması, radyasyon maruziyeti ve sedasyon gereksinimi gibi nedenlerle yenidoğanlarda rutin DMSA taraması tartışmalıdır (17,83,84).

Ateş yüksekliği (>2 gün, >39 derece), üriner malformasyon varlığı (özellikle yüksek dereceli VUR), ÜSE tedavisinin gecikmesi çocuklarda renal skar gelişimi açısından bilinen risk faktörleridir (160,161). VUR, böbreğe iletilen mesane basıncını arttırarak reflü nefropatisine ve skar oluşumuna neden olur ve VUR derecesi arttıkça renal skar gelişimi artar (162). VUR tanılı çocuklarda ilk ÜSE sonrasında anormal DMSA bulguları, VUR olmayanlara göre 5.4 kat daha fazla (yüksek dereceli VUR'da yedi kat) bildirilmiştir (155). Sastre ve ark. (23) ÜSE tanılı 301 yenidoğanı inceledikleri çalışmasında, hidronefroz ve VUR olan hastaların %69.5'inde, USG'de hidronefroz saptanan ancak MSUG normal olan hastaların %39'unda, USG normal olan ancak MSUG'de VUR saptanan hastaların %22.2'sinde, hem USG hem MSUG normal olan hastaların ise %21'inde renal skar bildirdiler. Tekrarlayan ÜSE gelişen çocuklarda renal skar gelişimini inceleyen Najib ve ark. (163) ateşli ÜSE geçiren hastalarda %43.7, ateşsiz ÜSE geçiren hastalarda %13.5 oranında renal skar geliştiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda 58 hasta DMSA ile değerlendirildi, bu hastaların 18'inde (%31.0) renal skar saptandı. Literatür ile uyumlu olarak; altta yatan üriner malformasyonu olan ÜSE tanılı yenidoğanlarda (%37,2), malformasyonu olmayanlara göre (%0.9); ateş ile başvuran hastalarda (%33.3) ateşi olmayanlara göre (%30.2) anlamlı derecede yüksek renal skar gelişimi mevcuttu. Ateşli ve ateşsiz ÜSE gelişen yenidoğanlar arasında üriner malformasyon saptanma oranları açısından anlamlı fark olmasa da; ateşli ÜSE gelişen hastalarda VUR saptanma oranı (%20.8), ateşi olmayanlara göre (%13.1) anlamlı derecede yüksek bulundu. Eşlik eden kan kültürü üremesi olan hastalarda renal skar gelişimi (%33.3), kültür üremesi olmayanlara göre (%30.6) anlamlı derecede fazla idi.

Shaikh ve ark. (51) tarafından yapılan metaanalizde, *E.coli* dışı mikroorganizmalar ile ÜSE gelişen çocuklarda (%26.7), *E.coli* kaynaklı ÜSE gelişen çocuklara göre (%14.4) anlamlı derecede yüksek renal skar geliştiği bildirilmiş, ancak iki aydan küçük hastalar hariç tutulmuştur. Çalışmamızda *E.coli* dışı gram negatif mikroorganizmalar ile ÜSE gelişen yenidoğanlarda renal skar gelişim oranı (%32.5), *E.coli* ile ÜSE gelişenlere göre (%25.0) yüksek bulundu, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İdrar kültüründen izole edilen patojenin gram boyanma özelliği ve koloni sayısı ile renal skar gelişimi arasında ilişki bulunmadı. C/S ile doğan hastalarda renal skar gelişimi (%32.6), NSVY ile doğanlara göre (%26.7) yüksekti, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Literatürde bu konulara ilişkin benzer çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda sarılığı olan hastalarda renal skar gelişimi (%27.3), olmayan hastalara göre (%33.3) daha düşük oranda saptandı, ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Bilirubin molekülü antioksidan ve sitoprotektif özelliği olan bir moleküldür (164,165). Bu özelliği nedeniyle renal skar gelişimini önleyici bir etkiye sahip olabilir. Sarılıklı bebeklerde renal skarın daha az görülmesi, bu düşünceyi destekler niteliktedir. Nitekim Firinci ve ark. (166) deneysel olarak piyelonefrit oluşturulan sıçanlara ekzojen bilirubin vermişler, antioksidan ve sitoprotektif etkileri ile hiperbilirubineminin renal skar oluşumunda koruyucu rol oynadığını bildirmişlerdir. Diğer yandan Xinias ve ark (14) nedeni açıklanamayan sarılığı olan 462 yenidoğanın 30'unda (%6.5) ÜSE saptamış ve bu hastaların 14'ünde DMSA'da renal kortikal değişiklikler tespit etmişlerdir. Bu hastaların bilirubin seviyelerini, sintigrafide değişiklik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Bu nedenle hiperbilirubineminin piyelonefrit geçiren yenidoğanlarda renal kortikal değişikliklerin göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir. ÜSE tanılı yenidoğanlarda hiperbilirubinemi varlığı ile renal skar gelişimi ilişkisinin değerlendirilmesine yönelik kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda MAG-3 sintigrafisi çekilen altı hastanın üçünde VUR, ikisinde UPBD saptandı. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizma türü, koloni sayısı ve eşlik eden kan kültürü üremesi ile MAG-3 sintigrafisinde patolojik bulgu saptanması arasında anlamlı ilişki bulamadık. Tekrarlayan ateşli ÜSE gelişen, üriner USG'de

anomali saptanan, eşlik eden kan kültürü üremesi olan yenidoğanlar başta olmak üzere neonatal ÜSE gelişen yenidoğanların enfeksiyondan dört-altı ay sonra DMSA ile renal skar açısından değerlendirilmesi; obstrüktif patoloji düşündürecek USG bulgusu olan yenidoğanlara MAG-3 sintigrafisi çekilmesi uygun olabilir.

ÜSE geçiren, anormal antenatal USG bulguları olan, obstrüktif üropati veya yüksek dereceli VUR saptanan yenidoğanlarda antibiyotik profilaksisi yaygın olarak kullanılsa da, neonatal ÜSE sonrasında antibiyotik profilaksisi kullanımı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (167). Bazı metaanaliz çalışmalarında, profilaksi kullanımının evre III-IV VUR'u olan ve VUR'u olmayan bebekler arasında tekrarlayan ÜSE sıklığında değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (17,168). İsveç Reflü Grubu tarafından yapılan randomize çalışmada ise profilaksi verilen kız çocuklarında ÜSE sıklığının, profilaksi almayanlara göre daha az olduğu, profilaksi almayan hastaların tekrarlayan DMSA sintigrafilerinde yeni skar gelişimleri saptandığı rapor edilmiştir (95,169,170). Amerikan Üroloji Derneği, ÜSE geçiren bir yaşın altı çocuklara profilaksi önermektedir (98).

Çalışmamızda 264 hastaya (%95.6) profilaktik antibiyotik olarak sefaleksim başlandı, bu 264 hastanın 69'una (%26.1) izlemde profilaksi değişikliği gerekti. 12 hastaya (%4.4) eksitus nedeniyle profilaksi başlanamadı. Profilaktik antibiyotik kullanan hastaların 178'i (%64.5) 1-7 ay, 56'sı (%20.3) 8-14 ay, 25'i (%9.2) 15 aydan uzun süre antibiyotik profilaksisi almıştı. Profilaksi değişikliği yapılan 69 hastanın tamamı MSUG ile, 58'i (%84.1) DMSA ile değerlendirilmişti. Profilaksi değişikliği yapılan 17 hastada (%24.6) VUR, 12 hastada (%20.7) renal skar saptandı. VUR'u mevcut olan hastalarda (%56.7), olmayanlara göre (%20.5) anlamlı derecede yüksek oranda profilaksi değişikliği yapıldığı tespit edildi. Profilaksi değişikliği yapılan ve yapılmayan hastalar arasında renal skar varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızdaki tüm vakalara profilaksi verildiği için, verilmeyen hastalarla bir karşılaştırma yapılamadı.

Çocuklarda tekrarlayan ÜSE açısından; geçirilmiş akut piyelonefrit, konjenital üriner malformasyon varlığı, sünnetsiz olmak, altı aydan küçük erkek cinsiyet gibi risk faktörleri mevcuttur (171). Neonatal dönemde ÜSE tanısı alan hastaların yaklaşık üçte birinde, sıklıkla enfeksiyonu takip eden ilk altı ay içerisinde enfeksiyonun tekrarladığı

bilinmektedir. Bıyıklı ve ark. (114) çalışmasında ÜSE tanısı alan yenidoğanların %28'inde, Winberg ve ark. (172) çalışmasında ise %26'sında ilk bir yıl içerisinde enfeksiyonun tekrarladığı bildirilmiştir. Shim ve ark. (21) çoğunluğu ilk semptomatik ÜSE'yi takiben ilk altı ay içerisinde olmak üzere hastaların %21.1'inde tekrarlayan ÜSE geliştiğini, tekrarlama açısından cinsiyetler arası farklılık olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde, ÜSE tanısı alan ve profilaksi ile izleme alınan 70 hastada (%26.5) ÜSE tekrarı saptandı. Bu hastaların %95.7'sinde ÜSE'yi takiben ilk altı ayda, %75.7'sinde ÜSE'yi takiben ilk üç ayda enfeksiyon tekrarladı. Erkek hastalarda rekürren enfeksiyon gelişim oranı (%28.2), kızlara göre (%20.2) yüksek tespit edildi, ancak aralarında anlamlı fark bulunmadı. Hastalarımızın tamamı sünnetsiz olduğu için, bu konuda değerlendirme yapılamadı. Üriner malformasyonu olan hastalarda (%62.8), üriner malformasyonu olmayanlara göre (%18.5); kan kültüründe üreme olan hastalarda (%44.4), olmayanlara göre (%24.7) anlamlı derecede yüksek rekürren enfeksiyon gelişimi saptandı. İdrar kültüründe 10.000 koloni mikroorganizma üremesi olan 83 hastanın 21'inde (%25.3), 100.000 koloni mikroorganizma üremesi olan 88 hastanın 22'sinde (%25.0) ÜSE tekrarladığı görüldü. Koloni sayısı ve mikroorganizmaların gram boyanma özelliklerine göre rekürren enfeksiyon görülme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Geçirilmiş ilk ateşli piyelonefrit sonrası fokal renal skar gelişen ve 27 yıl boyunca izlenen 30 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada, hastaların %23'ünde hipertansiyon, %10'unda son dönem böbrek yetmezliği ve kadın hastaların %13'ünde gebelik döneminde toksisite (proteinüri, ödem hipertansiyon) geliştiği gösterilmiştir (173). Çalışmamızda hastaların ortanca izlem süresi 10 ay (3-56) olup 29 hastanın (%10.5) izleminde ÜSE ilişkili komplikasyon geliştiği görüldü. Yirmi hastada (%7.2) kreatinin yüksekliği, yedi hastada (%2.5) proteinüri, iki hastada (%0.7) hipertansiyon saptandı. C/S ile doğan hastalarda komplikasyon gelişimi (%11.4), NSVY ile doğanlara göre (%8.8) yüksekti, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Üriner malformasyonu olan hastalarda komplikasyon gelişimi (%37.2) üriner malformasyonu olmayanlara göre (%5.6) anlamlı derecede yüksek bulundu. Kan kültürü üremesi olan ÜSE hastalarında (%44.4) olmayanlara göre (%9.4) anlamlı derecede yüksek komplikasyon gelişimi mevcuttu. İdrar kültüründe ≥ 50.000 CFU/mL mikroorganizma üremesi olan hastalarda (%12.6), 25.000 ve 10.000 CFU/mL

mikroorganizma üreyen hastalara göre (%8.7) daha yüksek oranda komplikasyon geliştiğı saptandı, ancak aralarında anlamlı fark tespit edilmedi.



6. SONUÇLAR

KTÜ Farabi Hastanesi Neonatoloji Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2012- 2022 yılları arasında izlenen neonatal üriner sistem enfeksiyonu vakalarının retrospektif değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada, 276 hastanın dosya verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları, antenatal ve postnatal görüntüleme sonuçları, medikal ve cerrahi tedavi uygulamaları, izlemde enfeksiyon tekrarı ve komplikasyon varlığı değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Gebelikte annede ÜSE öyküsü olan, EMR gelişen ve koryoamniyonit olan yenidoğanlarda ÜSE ve EBS gelişim oranı anlamlı derecede yüksek, ÜSE tanısı aldıkları yaş anlamlı derecede düşük bulundu (**p<0.05**)
2. ÜSE tespit edilen yenidoğanlarda en sık saptanan semptomlar; sarılık, emmede azalma, ateş, solunum problemleri ve kusma idi. Prematüre yenidoğanlarda solunum semptomları, matürlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (**p<0.05**).
3. Ateşli ÜSE hastalarında; lökositöz, CRP ve prokalsitonin yüksekliği, periferik yaymada I/T oranı yüksekliği, VUR saptanma oranı anlamlı derecede yüksek; serum total bilirubin düzeyi anlamlı derecede düşük tespit edildi (**p<0.05**).
4. Sarılık ile prezente olan ÜSE hastalarında; CRP ve prokalsitonin yüksekliği, trombositopeni görülme oranı anlamlı derecede düşük saptandı (**p<0.05**)
5. CRP ve prokalsitonin pozitiflik oranları, idrar kültüründe 25.000 CFU/mL üzerinde patojen üremesi olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (**p<0.05**)
6. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizma sayısı 50.000 CFU/mL ve üzerinde olan hastalarda daha yüksek oranda LE pozitifliği, nitrit pozitifliği, piyüri ve bakteriüri saptandı (**p<0.05**).
7. İdrar kültüründe en sık üreyen mikroorganizma türleri sırası ile *Klebsiella pneumoniae* (%22.1) ve *E. coli* (%19.9) idi. C/S ile doğan hastalarda *E.coli*

dışı mikroorganizmalarla ÜSE gelişimi, NSVY ile doğanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (**p<0.05**)

8. Doğum ağırlığı (<1500 gram: %10.3, <2500 gram: %8,0) ve gestasyonel yaş (<28 hafta: %12.2, <32 hafta: %9.6) azaldıkça idrar kültüründe mantar üreme oranının arttığı tespit edildi (**p<0.05**).
9. Dokuz hastada (%3.3) kan ve idrar kültüründe aynı mikroorganizma üremesi mevcuttu. Kan kültürü pozitiflik oranları; gestasyonel yaşı <28 hafta, doğum ağırlığı <1500 gram, altta yatan üriner malformasyonu ve ateş semptomu olan ÜSE hastalarında anlamlı derecede yüksek bulundu (**p<0.05**).
10. İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların ampisilin direnci %69.8, sefotaksim direnci %38.0, gentamisin direnci %16.4, amikasin direnci %12.2, karbapenem direnci %7.8 olarak saptandı.
11. Profilaksi ile izleme alınan hastaların 70'inde (%26.5), çoğunluğu ÜSE sonrası ilk altı ay içerisinde (%95.7) olmak üzere ÜSE tekrarı görüldü. Rekürren enfeksiyon gelişimi; üriner malformasyonu ve kan kültür pozitifliği olan hastalarda anlamlı derecede yüksek, sarılığı olan hastalarda anlamlı derecede düşük bulundu (**p<0.05**).
12. VUR'u mevcut olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek oranda profilaksi değişikliği yapıldığı tespit edildi (**p<0.05**).
13. Hastaların 29'unun (%10.5) izleminde ÜSE ilişkili komplikasyon gelişti. Komplikasyon gelişim oranı; üriner malformasyonu, kan kültür pozitifliği ve idrar kültüründe ≥ 50.000 CFU/mL mikroorganizma üremesi olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti (**p<0.05**).
14. Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalileri 43 hastada (%15.6) saptandı, erkeklerde (%16.9) kızlara göre (%13.1) daha sıklıkla. MSUG çekilen 201 hastanın 30'unda (%14.9) VUR tespit edildi.
15. Antenatal hidronefrozu olan 37 hastanın 17'sinde (%46.0) postnatal USG normal saptandı. Postnatal USG'si normal olan 233 hastanın 11'inde (%4.7) VUR tespit edildi.

16. DMSA çekilen 58 hastanın 18'inde (%6.5) renal skar saptandı. Renal skar gelişimi; üriner malformasyonu ve kan kültür pozitifliği olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti (**p<0.05**).
17. Altı hastaya (%2.2) MAG-3 sintigrafisi çekildi. MAG-3 sintigrafisi çekilen altı hastanın üçünde (%50.0) VUR, ikisinde (%33.3) UPBD saptandı. ÜSE tanılı tüm hastaların 36'sına (%13.0) izlemde genitoüriner cerrahi operasyon yapıldı.



7. ÖNERİLER

Yenidoğanlarda üriner malformasyonların daha sık, tekrarlayan enfeksiyon ve renal skar gelişim riskinin yüksek olması sebebiyle, ilk semptomatik ÜSE sonrası erken teşhis, hızlı ve etkili tedavi ve varsa konjenital üriner malformasyonların tespiti, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesinde en önemli basamağı oluşturmaktadır.

Çalışmamızda neonatal dönemde ÜSE gelişimi açısından risk faktörleri; gebelik döneminde annede ÜSE öyküsü, EMR gelişimi, koryoamniyonit öyküsü, prematürite, erkek cinsiyet, üriner malformasyon varlığı olarak bulunmuştur. Annelerin prenatal öyküleri detaylıca öğrenilmeli, prematüre eylem mümkünse önlenmelidir. Annesinde gebelikte ÜSE olan yenidoğanlarda anlamlı derecede ÜSE gelişmesi nedeniyle, herhangi bir semptom mevcut ise bu hastalardan idrar kültürü alınması önerilir. C/S ile doğan hastalarda E.coli dışı gram negatif mikroorganizmaların daha sık etken olduğu, bu grupta skar ve komplikasyon gelişim oranlarının NSVY ile doğan hastalara göre (sırasıyla %32.6'ya %26.7, %11.4'e %8.8) daha yüksek saptanması nedeniyle, gerekli değilse C/S ile doğumun tercih edilmemesi önerilir.

Yenidoğan döneminde klinik spektrumun değişkenliği nedeniyle ÜSE tanısı alan her hastada ateş olmayabileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızda 65 hastada (%23.6) ateş tespit edildi, en sık saptanan semptom sarılıktı (%41.7). Bu nedenle, uzamış olsun ya da olmasın, sarılık ile başvuran ve herhangi bir ek semptomu olmayan hastalarda; sarılık kan grubu uyumsuzluğu ile açıklanamıyor ise idrar kültürü istenmesi, renal skar ve komplikasyon gelişimini önlemek açısından önemli olabilir.

Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde TİT'te nitrit veya LE pozitifliği, idrar mikroskopisinde piyüri saptanması ÜSE düşündürse de yenidoğanlarda bu yöntemler tanı koymada yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda koloni sayısı 50.000 CFU/mL ve altında olan hastalarda TİT'te LE ve nitrit pozitifliği, piyüri ve bakteriüri oranları belirgin derecede düşük bulunmuştur. Bu nedenle, TİT'te ya da idrar mikroskopisinde patoloji olmaması ÜSE tanısını dışlamaz. ÜSE düşünülen tüm yenidoğanlardan SPA veya TÜMK metotları ile idrar kültürü alınmalıdır.

Çalışmamızda idrar kültüründe üreyen mikroorganizma koloni sayılarına göre (sırasıyla 10.000 - 25.000 - 50.000 - 100.000 CFU/mL için) renal skar oranları %35.3 - %33.3 - %18.7 - %36.8; komplikasyon gelişim oranları ise %8.4 - %7.1 - %12.7 - %12.5 olarak bulundu, aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. Yine kan kültürü pozitifliği saptanan dokuz hastadan ikisinin (%22.2) idrar kültüründe 10.000 CFU/mL, birinde ise (%11.1) 25.000 CFU/mL mikroorganizma üremesi mevcuttu. Bu sebeple ÜSE tanısı için, 10.000 CFU/mL sınırının anlamlı kabul edilmesi daha uygun bir yaklaşım olabilir.

Çalışmamızda ürosepsis oranı %3.3 olarak bulundu. Gestasyonel yaş <28 hafta, doğum ağırlığı <1500 gram olan, üriner malformasyon saptanan, ateş gelişen ve postnatal 72.saatte tanı alan yenidoğanlarda ürosepsis gelişiminin daha fazla olduğu tespit edildi. Sarılık ile başvuran üç hastada kan kültürü pozitifliği saptandığı ve kan kültürü pozitifliği olan hastalarda renal skar gelişiminin anlamlı derecede yüksek tespit edildiği düşünüldüğünde, sepsisi destekler laboratuvar bulguları olsun veya olmasın, ÜSE düşünülen tüm yenidoğanlardan kan kültürü alınması ve kan kültürü sonuçlanana kadar intravenöz tedavilerinin yapılması uygun olacaktır. Hastaların bulunduğu YYBÜ’de sık saptanan mikroorganizmalar ve antibiyogramları göz önüne alınarak ampirik tedavi seçimi yapılmalı, artan dirençler sebebiyle mevcut tedavilerin akılcı şekilde kullanımına dikkat edilmelidir.

Neonatal dönemde diğer çocukluk çağı yaş gruplarına göre daha yüksek oranda üriner malformasyon saptanmaktadır. Çalışmamızda 43 hastada (%15.6) KBUSA saptandı. MSUG çekilen 201 hastanın 30’unda (%14.9) VUR tespit edildi. Çalışmamızda ateşli ÜSE hastalarında VUR saptanma oranı anlamlı derecede yüksekti. Bu nedenle ateşli ÜSE gelişen yenidoğanlarda MSUG çekilmesi düşünülmelidir.

Sarılık ve sarılık dışı semptomlarla başvuran hastalar arasında VUR ve üriner malformasyonlar açısından fark bulunmadı, bu hastaların ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesine yönelik vaka kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

C/S ile doğan, *E.coli* dışı gram negatif mikroorganizmalar ile ÜSE gelişen, kan kültürü pozitifliği ve üriner malformasyonu olan yenidoğanlarda renal skar gelişim

oranları yüksek saptandı. Bu nedenle; ateş ile başvuran, kan kültür pozitifliği saptanan, C/S ile doğum öyküsü olan ve idrar kültüründe *E.coli* dışı mikroorganizma tespit edilen, üriner sistem malformasyonu tespit edilen yenidoğanların enfeksiyondan dört-altı ay sonra DMSA ile renal skar açısından değerlendirilmesi, obstrüktif patoloji düşündürecek USG bulgusu varsa MAG-3 sintigrafisi çekilmesi uygun olabilir.

Çalışmamızda tüm hastalara profilaksi verilmesi nedeniyle profilaksi etkinliği açısından karşılaştırma yapılamadı. Ancak tüm hastalara profilaksi verilmesine rağmen, 70 hastada (%25.4) rekürren enfeksiyon, 29 hastada (%10.5) hastada komplikasyon geliştiği düşünüldüğünde, yenidoğanlarda profilaksi etkinliği açısından yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Üriner malformasyon ve kan kültürü pozitifliği olan hastalarda, rekürren enfeksiyon, renal skar ve komplikasyon gelişimi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Profilaksi ile izleme alınan hastaların dörtte birinde, çoğu ilk altı ay içerisinde ÜSE'nin tekrarladığı tespit edilmiştir. ÜSE gelişen hastaların tedavi sonrası dönemde Yenidoğan ve Pediatri Nefroloji Polikliniklerince yakından izlemi sağlanmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Ismaili K, Lolín K, Damry N, Alexander M, Lepage P, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: A prospective follow-up study. *Journal of Pediatrics*. 2011;158(1):91–4.
2. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: A 10-year evaluation. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(4):342–4.
3. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):17-28.
4. Morley EJ, Lapoint JM, Roy LW, Cantor R, Grant WD, Paolo WF, et al. Rates of Positive Blood, Urine, and Cerebrospinal Fluid Cultures in Children Younger Than 60 Days During the Vaccination Era. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(2):125-30.
5. Riskin A, Toropine A, Bader D, Hemo M, Srugo I, Kugelman A. Is it justified to include urine cultures in early (< 72 hours) neonatal sepsis evaluations of term and late preterm infants? *Am J Perinatol*. 2013;30(6):499–504.
6. Samayam P, Chander BR. Study of urinary tract infection and bacteriuria in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2012;79(8):1033–6.
7. Tamim MM, Alesseh H, Aziz H. Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(9):805-8.
8. Levy I, Comarsca J, Davidovits M, Klinger G, Sirota L, Linder N. Urinary tract infection in preterm infants: The protective role of breastfeeding. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(3):527–31.
9. Lin DS, Huang SH, Lin CC, Tung YC, Huang TT, Chiu NC, et al. Urinary Tract Infection in Febrile Infants Younger Than Eight Weeks of Age. *Pediatrics*. 2000;105:20
10. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27(4):302–8.
11. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: A comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(8):1131–7.
12. Littlewood JM. 66 Infants with Urinary Tract Infection in First Month of Life. *Arch Dis Child*. 1972;47(252):218.

13. Shahian M, Rashtian P, Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. *Int J Infect Dis*. 2012;16:e487–90.
14. Xinias I, Demertzidou V, Mavroudi A, Kollios K, Kardaras P, Papachristou F, et al. Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. *World J Pediatr*. 2009;5(1):42–5.
15. Hyperbilirubinemia S on. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297–316.
16. Roberts KB, Wald ER. The diagnosis of UTI: Colony count criteria revisited. *Pediatrics*. 2018;141(2).
17. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595-610.
18. Weems MF, Wei D, Ramanathan R, Barton L, Vachon L, Sardesai S. Urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2014;32(7):695–702.
19. Lo DS, Rodrigues L, Koch VHK, Gilio AE. Clinical and laboratory features of urinary tract infections in young infants. *J Bras Nefrol*. 2018;40(1):66–72.
20. Desai S, Aronson PL, Shabanova V, Neuman MI, Balamuth F, Pruitt CM, et al. Parenteral Antibiotic Therapy Duration in Young Infants With Bacteremic Urinary Tract Infections. *Pediatrics*. 2019;144(3).
21. Shim YH, Lee JW, Lee SJ. The risk factors of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary systems. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(2):309–12.
22. Braga LH, Mijovic H, Farrokhyar F, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis. *Pediatrics*. 2013;131(1).
23. López Sastre JB, Ramos Aparicio A, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Crespo Hernández M. Urinary tract infection in the newborn: Clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(10):1735–41.
24. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics*. 2021;147(2).
25. Bauer S, Eliakim A, Pomeranz A, Regev R, Litmanovits I, Arnon S, et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(5):426-30.
26. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*. 2005;116(3):644–8.

27. Laway MA, Wani ML, Patnaik R, Kakru D, Ismail S, Shera AH, et al. Does circumcision alter the periurethral uropathogenic bacterial flora. *Afr J Paediatr Surg.* 2012;9(2):109.
28. Downey LC, Benjamin DK, Clark RH, Watt KM, Hornik CP, Laughon MM, et al. Urinary tract infection concordance with positive blood and cerebrospinal fluid cultures in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2013;33(4):302–6.
29. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(1):81–90.
30. Didier C, Streicher MP, Chognot D, Campagni R, Schnebelen A, Messer J, et al. Late-onset neonatal infections: Incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr.* 2012;171(4):681–7.
31. Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, Huovinen P, Mertsola J. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ.* 1999;318(7186):770-1.
32. Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB, Koch VHK, Martinez MB, Gilio AE. Community-acquired urinary tract infection: age and gender-dependent etiology. *J Bras Nefrol.* 2013;35(2):93–8.
33. Bar Yaakov N, ben Chaim J, Klepper R, Meidan B, Bar Yosef Y. Are pathogens that cause urinary tract infections different in neonates born by cesarean section? *Eur Urol Open Sci.* 2020 Jul 1;19:e980.
34. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(9):1171–84.
35. Baraboutis IG, Tsagalou EP, Lepinski JL, Papakonstantinou I, Papastamopoulos V, Skoutelis AT, et al. Primary *Staphylococcus aureus* urinary tract infection: the role of undetected hematogenous seeding of the urinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(9):1095–101.
36. Bergsten G, Wullt B, Svanborg C. *Escherichia coli*, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract. *Int J Med Microbiol.* 2005;295(6–7):487–502.
37. Vaure C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front Immunol.* 2014;5:316.
38. Weisheit CK, Engel DR, Kurts C. Dendritic Cells and Macrophages: Sentinels in the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(10):1841.
39. Lane MC, Mobley HLT. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney Int.* 2007;72(1):19–25.

40. Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *Am J Kidney Dis.* 1991;17(1):1–9.
41. Murugapoopathy V, McCusker C, Gupta IR. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(3):349–57.
42. Glauser MP, Meylan P, Bille J. The inflammatory response and tissue damage. The example of renal scars following acute renal infection. *Pediatr Nephrol.* 1987;1(4):615–22.
43. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry B v., Grundmeier RW, Keren R. Recurrent Urinary Tract Infections in Children: Risk Factors and Association With Prophylactic Antimicrobials. *JAMA Pediatr.* 2007;298(2):179–86.
44. Hellerstein S. Urinary Tract Infections in Children: Why They Occur and How to Prevent Them. *Am Fam Physician.* 1998;57(10):2440–6.
45. Wiswell TE, Miller GM, Gelston HM, Jones SK, Clemmings AF. Effect of circumcision status on periurethral bacterial flora during the first year of life. *J Pediatr.* 1988;113(3):442–6.
46. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child.* 1994;70(2):111.
47. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children *JAMA Pediatr.* 2019;173(10):949–52.
48. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr.* 2016;170(9):848–54.
49. Karavanaki KA, Soldatou A, Koufadaki AM, Tsentidis C, Haliotis FA, Stefanidis CJ. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr.* 2017;106(1):149–54.
50. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2010;126(6):1084–91.
51. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of Children and Adolescents at Risk for Renal Scarring After a First Urinary Tract Infection: A Meta-analysis With Individual Patient Data. *JAMA Pediatr.* 2014;168(10):893–900.
52. Zaffanello M, Tardivo S, Cataldi L, Fanos V, Biban P, Malerba G. Genetic susceptibility to renal scar formation after urinary tract infection: a systematic

- review and meta-analysis of candidate gene polymorphisms. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(7):1017–29.
53. Akil I, Ozkinay F, Onay H, Canda E, Gumuser G, Kavukcu S. Assessment of Toll-like receptor-4 gene polymorphism on pyelonephritis and renal scar. *Int J Immunogenet*. 2012;39(4):303–7.
 54. Karoly E, Fekete A, Banki NF, Szebeni B, Vannay A, Szabo AJ, et al. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and Toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Res*. 2007;61(3):371–4.
 55. Khalesi N, Khosravi N, Jalali A, Amini L. Evaluation of Maternal Urinary Tract Infection as a Potential Risk Factor for Neonatal Urinary Tract Infection. *J Family Reprod Health*. 2014;8(2):59.
 56. Milas V, Puseljić S, Stimac M, Dobrić H, Lukić G. Urinary tract infection (UTI) in newborns: risk factors, identification and prevention of consequences *Coll Antropol*. 2013;37(3):871-6.
 57. Rushton HG, Majd M, Jantausch B, Wiedermann BL, Belman AB. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol*. 1992;147(5):1327–32.
 58. Clarke D, Gowrishankar M, Etches P, Lee BE, Robinson JL. Management and outcome of positive urine cultures in a neonatal intensive care unit. *J Infect Public Health*. 2010;3(4):152–8.
 59. Bergström T, Larson H, Winberg J. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. XII. Eighty consecutive patients with neonatal infection. *J Pediatr*. 1972;80(5):855–7.
 60. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an Early Diagnostic Sign of Urinary Tract Infection in Infancy. *Pediatrics*. 2002;109(5):846–51.
 61. Mutlu M, Çayır Y, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World J Pediatr*. 2014;10(2):164–7.
 62. Foglia EE, Lorch SA. Clinical predictors of urinary tract infection in the neonatal intensive care unit. *J Neonatal Perinatal Med*. 2012;5(4):327–33.
 63. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. 2018;53(1):88-100.
 64. Karacan C, Erkek N, Senel S, Akin Gunduz S, Catli G, Tavil B. Evaluation of Urine Collection Methods for the Diagnosis of Urinary Tract Infection in Children. *Med Princ Pract*. 2010;19(3):188–91.
 65. Herreros Fernández ML, González Merino N, Tagarro García A, Peáñez Seoane B, de La Serna Martínez M, Contreras Abad MT, et al. A new

technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child*. 2013;98(1):27–9.

66. Altuntas N, Celebi Tayfur A, Kocak M, Razi HC, Akkurt S. Midstream clean-catch urine collection in newborns: a randomized controlled study. *Eur J Pediatr*. 2015;174(5):577–82.
67. Hay AD, Birnie K, Busby J, Delaney B, Downing H, Dudley J, et al. The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness. *Health Technol Assess*. 2016;20(51):1–197.
68. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):581–4.
69. Crain EF, Gershel JC. Urinary Tract Infections in Febrile Infants Younger Than 8 Weeks of Age. *Pediatrics*. 1990;86(3):363–7
70. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M, Martin JM. Association between uropathogen and pyuria. *Pediatrics*. 2016;138(1).
71. Lin E, Bhusal Y, Horwitz D, Shelburne SA, Trautner BW. Overtreatment of enterococcal bacteriuria. *Arch Intern Med*. 2012;172(1):33–8.
72. Breinbjerg A, Jørgensen CS, Frøkiær J, Tullus K, Kamperis K, Rittig S. Risk factors for kidney scarring and vesicoureteral reflux in 421 children after their first acute pyelonephritis, and appraisal of international guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(9):2777–87.
73. Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Deftereos S, et al. Comparative Efficacies of Procalcitonin and Conventional Inflammatory Markers for Prediction of Renal Parenchymal Inflammation in Pediatric First Urinary Tract Infection. *Urology*. 2009;73(4):782–6.
74. Tebruegge M, Pantazidou A, Clifford V, Gonis G, Ritz N, Connell T, et al. The Age-Related Risk of Co-Existing Meningitis in Children with Urinary Tract Infection. *PLoS One*. 2011;6(11):e26576.
75. Nelson CP, Johnson EK, Logvinenko T, Chow JS. Ultrasound as a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. *Pediatrics*. 2014;133(3):394–403.
76. Ismaili K, Avni FE, Piepsz A, Collier F, Schulman C, Hall M. Vesicoureteric Reflux in Children. *EAU-EBU Update Series*. 2006;4(4):129–40.

77. Goldman M, Lahat E, Strauss S, Reisler G, Livne A, Gordin L, et al. Imaging After Urinary Tract Infection in Male Neonates. *Pediatrics*. 2000;105(6):1232–5.
78. Lee MD, Lin CC, Huang FY, Tsai TC, Huang CT, Tsai JD. Screening young children with a first febrile urinary tract infection for high-grade vesicoureteral reflux with renal ultrasound scanning and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid scanning. *J Pediatr*. 2009;154(6):797–802.
79. Jahnukainen T, Honkinen O, Ruuskanen O, Mertsola J. Ultrasonography after the first febrile urinary tract infection in children. *Eur J Pediatr*. 2006;165(8):556–9.
80. Bahat H, Ben-Ari M, Ziv-Baran T, Neheman A, Youngster I, Goldman M. Predictors of grade 3-5 vesicoureteral reflux in infants ≤ 2 months of age with pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(5):907–15.
81. Garin EH, Olavarria F, Nieto VG, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006;117(3):626–32.
82. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122(5):1064–71.
83. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, la Manna A, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr*. 2020;109(2):236–47.
84. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Guidelines: Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;335(7616):395.
85. Pauchard JY, Chehade H, Kies CZ, Girardin E, Cachat F, Gehri M. Avoidance of voiding cystourethrography in infants younger than 3 months with *Escherichia coli* urinary tract infection and normal renal ultrasound. *Arch Dis Child*. 2017;102(9):804–8.
86. Ditchfield MR, Summerville D, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R, et al. Time course of transient cortical scintigraphic defects associated with acute pyelonephritis. *Pediatr Radiol*. 2002;32(12):849–52.
87. Çamlar SA, Deveci N, Soylu A, Türkmen MA, Özmen D, Çapakaya G, et al. The role of dynamic renal scintigraphy on clinical decision making in hydronephrotic children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(1):76–80.

88. Bergman DA, Baltz RD, Cooley JR. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics*. 1999;103(4):843–52.
89. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney RW, et al. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr*. 2016;171:116–21.
90. Nicolas JM, Bouzom F, Hugues C, Ungell AL. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharm Drug Dispos*. 2017;38(3):209–230.
91. Heimann G. Enteral Absorption and Bioavailability in Children in Relation to Age. *Eur J of Clin Pharmacol*. 1980;18(1):43–50.
92. Brady PW, Conway PH, Goudie A. Length of intravenous antibiotic therapy and treatment failure in infants with urinary tract infections. *Pediatrics*. 2010;126(2):196–203.
93. Spencer JD, Schwaderer A, McHugh K, Hains DS. Pediatric urinary tract infections: An analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(12):2469–75.
94. Feenstra MM, Nilsson I, Danbjørg DB. Broken expectations of early motherhood: Mothers' experiences of early discharge after birth and readmission of their infants. *J Clin Nurs*. 2019;28(5–6):870–81.
95. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Holmdahl G, Läckgren G, Nevéus T, et al. The Swedish Reflux Trial in Children: I. Study Design and Study Population Characteristics. *J Urol*. 2010;184(1):274–9.
96. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546–58.
97. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):54–61.
98. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*. 2010;184(3):1134–44.
99. Oswald J. Urosepsis in Children. *Aktuelle Urol*. 2017;48(5):459–68.
100. Saha D, Patel J, Buckingham D, Thornton D, Barber T, Watson JR. Urine Culture Follow-up and Antimicrobial Stewardship in a Pediatric Urgent Care Network. *Pediatrics*. 2017;139(4).

101. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(1):3–10.
102. Tchamo ME, Prista A, Leandro CG. Low birth weight, very low birth weight and extremely low birth weight in African children aged between 0 and 5 years old: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis.* 2016;7(4):408–15.
103. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Turkish Neonatal Society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53:172–9.
104. Dilli D, Soylu H, Tekin N. Neonatal hemodynamics and management of hypotension in newborns. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53:65-75.
105. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(4):939–59.
106. But Š, Celar B, Fister P. Tackling Neonatal Sepsis—Can It Be Predicted? *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4).
107. Victor SV, Dickinson H, Turner MA. Plasma aminotransferase concentrations in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(2).
108. Tuzun F, Ozkan H, Cetinkaya M, Yucesoy E, Kurum O, Cebeci B, et al. Is European Medicines Agency (EMA) sepsis criteria accurate for neonatal sepsis diagnosis or do we need new criteria? *PLoS One.* 2019;14(6).
109. Saboohi E, Saeed F, Khan RN, Khan MA. Immature to total neutrophil ratio as an early indicator of early neonatal sepsis. *Pak J Med Sci.* 2019;35(1):241–6.
110. Stojanović V, Barišić N, Radovanović T, Bjelica M, Milanović B, Doronjski A. Acute kidney injury in premature newborns—definition, etiology, and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(10):1963–70.
111. Hjorten R, Flynn JT. Neonatal Hypertension. *Clin Perinatol.* 2022;49(1):27–42.
112. Jang KM, Cho MH. Clinical Approach to Children with Proteinuria. *Child Kidney Dis.* 2017;21:53–60.
113. Zee RS, Herbst KW, Kim C, McKenna PH, Bentley T, Cooper CS, et al. Urinary tract infections in children with prenatal hydronephrosis: A risk assessment from the Society for Fetal Urology Hydronephrosis Registry. *J Pediatr Urol.* 2016;12(4):261.e1-7.
114. Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: Analysis of the patients and recurrences. *Pediatr Int.* 2004;46(1):21–5.

115. Yangin E, Acar BH, Celik K, Colak R, Alkan Ozdemir S, Keskin Gozmen S, et al. Urinary tract infections in neonates. *Turkish J Pediatr Dis*. 2018; 2: 69-73
116. Erol S, Altuntaş N. Erol ve ark. *Ankara Med J*. 2019;19(1):115–37.
117. Behrman RE, Visser VE, Hall RT. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1979;94(4):635–8.
118. Antoine C, Young BK. Cesarean section one hundred years 1920-2020: the Good, the Bad and the Ugly. *J Perinat Med*. 2020;49(1):5–16.
119. Khasawneh W, Obeidat N, Yusef D, Alsulaiman JW. The impact of cesarean section on neonatal outcomes at a university-based tertiary hospital in Jordan. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):335.
120. Sentilhes L, Vayssi re C, Beucher G, Deneux-Tharaux C, Deruelle P, Diemunsch P, et al. Delivery for women with a previous cesarean: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):25-32.
121. Hyv nen S, Tapiainen T, Pokka T, Solasaari T, Korpela K, Vos WM de, et al. Perinatal and Other Risk Factors for Common Infections in Infancy: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(12):447.
122. Paalanne N, Husso A, Salo J, Pievil inen O, Tejesvi M V., Koivusaari P, et al. Intestinal microbiome as a risk factor for urinary tract infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1881–91.
123. Johnson JR, Clabots C. Sharing of virulent *Escherichia coli* clones among household members of a woman with acute cystitis. *Clin Infect Dis*. 2006;43(10).
124. Emamghorashi F, Mahmoodi N, Tagarod Z, Heydari ST. Maternal urinary tract infection as a risk factor for neonatal urinary tract infection. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6(3):178-80
125. Harb A, Yassine V, Ghssein G, Salami A, Fakih H. Prevalence and Clinical Significance of Urinary Tract Infection among Neonates Presenting with Unexplained Hyperbilirubinemia in Lebanon: A Retrospective Study. *Infect Chemother*. 2023;55(2):194.
126. Orman A. Urinary Tract Infections in the Newborn: Experiences of a Second Level Medical Center. *Firat Med J*. 2023;28(1):27–33.
127. Arıkan F , Acar B , Tıraş  , Tazeg l A, Dallar Y. Yenidoğan idrar yolu enfeksiyonları. *Bakırk y Tıp Dergisi*. 2009;5(3):109–12.
128. Bahat Ozdogan E, Mutlu M, Camlar SA, Bayramoglu G, Kader S, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with unexplained pathological indirect

- hyperbilirubinemia: Prevalence and significance. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(3):305–9.
129. Omar C, Hamza S, Bassem AM, Mariam R. Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns. *N Am J Med Sci*. 2011;3(12):544.
 130. Murat N, Kasap B, Kavukcu S, Soylu A, Türkmen M, Gidener S. In vitro analysis of the effect of hyperbilirubinemia on rabbit ureter and bladder. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(3):328–32.
 131. Chen HT, Jeng MJ, Soong WJ, Yang CF, Tsao PC, Lee YS, et al. Hyperbilirubinemia with urinary tract infection in infants younger than eight weeks old. *J Chin Med Assoc*. 2011;74(4):159–63.
 132. Üstebay S, Ertekin Ö, Üstebay DÜ, Makalesi A. Evaluation of hospitalized newborns due to indirect hyperbilirubinemia: A cross-sectional study. *J Surg Med*. 2020;4(1):80–3.
 133. MacDonald MG, Seshia MMK. *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, 7th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016:335-56.
 134. Bilgen H, Ozek E, Unver T, Biyikli N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr*. 2006;48(1):51-5.
 135. Şahin E, Uygur Külcü N, Say ZA. İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Yenidoğanların Değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2019;50(1):21–5.
 136. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(11):1967–76.
 137. Chaudhari PP, Monuteaux MC, Bachur RG. Urine concentration and pyuria for identifying UTI in infants. *Pediatrics*. 2016;138(5).
 138. Rahman AJ, Naz F, Ashraf S. Significance of pyuria in the diagnosis of urinary tract infections in neonates. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(1):70–3.
 139. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr*. 1994;124(4):513–9.
 140. Coulthard MG. Using urine nitrite sticks to test for urinary tract infection in children aged < 2 years: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(7):1283.
 141. Glissmeyer EW, Korgenski EK, Wilkes J, Schunk JE, Sheng X, Blaschke AJ, et al. Dipstick Screening for Urinary Tract Infection in Febrile Infants. *Pediatrics*. 2014;133(5):1121.
 142. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108(2):311–6.

143. Reardon JM, Carstairs KL, Rudinsky SL, Simon L V., Riffenburgh RH, Tanen DA. Urinalysis is not reliable to detect a urinary tract infection in febrile infants presenting to the ED. *Am J Emerg Med.* 2009;27(8):930–2.
144. Velasco R, Benito H, Mozun R, Trujillo JE, Merino PA, De La Torre M, et al. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatr.* 2015;104(1):39–44.
145. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Tract Infection in Children. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. 2007;319(7218):1173–5.
146. Bachur R, Caputo GL. Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care.* 1995;11(5):280–4.
147. Ginsburg CM, McCracken Jr GH. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics.* 1982;69(4):409–12.
148. Wallace SS, Brown DN, Cruz AT. Prevalence of Concomitant Acute Bacterial Meningitis in Neonates with Febrile Urinary Tract Infection: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Pediatr.* 2017;184:199–203.
149. Bazaid AS, Aldarhami A, Gattan H, Barnawi H, Qanash H, Alsaif G, et al. Antibigram of Urinary Tract Infections and Sepsis among Infants in Neonatal Intensive Care Unit. *Children.* 2022;9(5):1–10.
150. Shah SS, Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Kuppermann N. Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with urinary tract infections. *J Pediatr.* 2008;153(2):290–2.
151. Dayan PS, Hanson E, Bennett JE, Langsam D, Miller SZ. Clinical Course of Urinary Tract Infections in Infants Younger Than 60 Days of Age. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20:85–88.
152. 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(5):413–6.
153. Han YJ, Yu SL, Tao YZ. Urinary tract infections in the neonatal intensive care unit: clinical analysis of 229 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012;14(3):177–80.
154. Ginsburg CM, McCracken Jr GH. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics.* 1982;69(4):409–12.
155. Snodgrass WT, Shah A, Yang M, Kwon J, Villanueva C, Traylor J, et al. Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR: a cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. *J Pediatr Urol.* 2013;9:856–63.

156. Coulthard MG, Verber I, Jani JC, Lawson GR, Stuart CA, Sharma V, et al. Can prompt treatment of childhood UTI prevent kidney scarring? *Pediatr Nephrol.* 2009;24(10):2059–63.
157. Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L, et al. Early Treatment of Acute Pyelonephritis in Children Fails to Reduce Renal Scarring: Data From the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics.* 2008;122(3):486–90.
158. Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Biassoni L, Gordon I. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 2005;90(7):733–6.
159. Goldman M, Bistritzer T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(5):385–8.
160. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007;120(4).
161. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of Post-Pyelonephritic Renal Scarring: A Meta-Analysis of the Dimercapto-Succinic Acid Literature. *J Urol.* 2009;181(1):290–8.
162. Bandari B, Sindgikar SP, Kumar SS, Vijaya MS, Shankar R. Renal scarring following urinary tract infections in children. *Sudan J Paediatr.* 2019;19(1):25.
163. Najib KH, Fallahzadeh E, Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Erjaee A. Renal scar formation in children with recurrent urinary tract infections. *Iran Red Crescent Med J.* 2009;11(1):93–5.
164. Adin CA, Croker BP, Agarwal A. Protective effects of exogenous bilirubin on ischemia-reperfusion injury in the isolated, perfused rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288(4).
165. Dennery PA, McDonagh AF, Spitz DR, Rodgers PA, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal guinea rats exposed to hyperoxia. *Free Radic Biol Med.* 1995;19(4):395–404.
166. Firinci F, Soylu A, Ozturk C, Gulay Z, Demir BK, Turkmen M, et al. Hyperbilirubinemia and urinary tract infection: The effect of indirect hyperbilirubinemia on the in vitro growth of uropathogen *Escherichia coli* in newborn urine. *Ren Fail.* 2014;36(1):55–7.
167. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Atualização da abordagem de infecção do trato urinário na infância. *J Pediatr.* 2015;91:2-10.

168. Cara-Fuentes G, Gupta N, Garin EH. The RIVUR study: a review of its findings. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(5):703–6.
169. Brandström P, Esbjörner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol*. 2010;184(1):286–91.
170. Brandström P, Nevéus T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol*. 2010 Jul;184(1):292–7.
171. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(1):69–72.
172. Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1974;(252):1-20.
173. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*. 1989;299(6701):703-6.