

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

**TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONU OLAN
ÇOCUKLARIN KOLON MİKROBİYOTASINDA YÜKSEK
VİRULANS ÖZELLİĞİNE SAHİP ESCHERİCHIA COLI
İZOLATLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DİLEK AKKURT**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SELÇUK YÜKSEL**

DENİZLİ - 2018

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

**TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONU OLAN
ÇOCUKLARIN KOLON MİKROBİYOTASINDA YÜKSEK
VİRULANS ÖZELLİĞİNE SAHİP ESCHERİCHIA COLI
İZOLATLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DİLEK AKKURT**

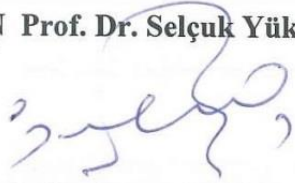
**DANIŞMAN
PROF.DR. SELÇUK YÜKSEL**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 14.03.2018 tarih ve 2018TIPF010 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ -2018

Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL danışmanlığında Dr.Dilek AKKURT tarafından yapılan "Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu Olan Çocukların Kolon Mikrobiyotasında Yüksek Virulans Özelliğine Sahip Escherichia Coli İzolatlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması 13/08/2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Selçuk Yüksel



ÜYE Prof. Dr. Banu ACAR



ÜYE Doç. Dr. Bayram ÖZHAN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.
gün.4/ay.9./yıl. 2018

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ
Prof. Dr. Dekan
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda göreve başladığım andan itibaren deneyimleri ile bana yol gösteren, eğitimim süresince birikimini özveriyle aktaran, akademik kimliğini ve bilimselliğini örnek aldığım, tez hazırlık sürecinde desteği, sabrı, yardımları ve katkıları sayesinde yol alabildiğim, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL' e,

Tezimin hazırlık aşamaları ve sonrasında sağladıkları destek ve yardımlar nedeniyle Tıbbi Mikrobiyoloji ABD öğretim görevlisi Prof. Dr. İlknur Kaleli, Biyoistatistik ABD öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Hande Şenol ve mikrobiyoloji laboratuvar çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan hocalarım başta olmak üzere tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Yaşamımın her döneminde beni destekleyen, her koşulda yanımda olan canım annem ve kardeşime,

Hayatımın neşe ve mutluluk kaynağı, yaşam kaynağım, minik Deniz' ime,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Dilek AKKURT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU.....	2
TANIM	2
KLİNİK TANIMLAMALAR	2
Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu	2
<i>Piyelonefrit</i>	2
Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu.....	2
<i>Sistit</i>	2
TEDAVİ TANIMLAMALARI	3
Tekrarlayan İYE	3
Relaps İYE	3
Persistan İYE	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
ETİYOLOJİ	4
PATOGENEZ	5
Hematojen Yol	5
Lenfatik Yol	5
Periüretal Bakteri Florası ve Asendan Yol	6

KONAK DOĞAL SAVUNMA MEKANİZMALARI	8
İdrara ait özellikler	8
Böbreğe ait özellikler	9
İmmunolojik faktörler	9
KONAĞA AİT PREDİSPOZAN FAKTÖRLER	10
Üretra anatomisi	10
Prepisyum ve sünnnet	10
İşeme disfonksiyonu	10
Üriner obstrüksiyon	11
Böbrek taşı	11
Genetik faktörler	12
Vezikoureteral Reflu	12
<i>Primer VUR</i>	<i>12</i>
<i>Sekonder VUR</i>	<i>13</i>
<i>Renal Skar</i>	<i>14</i>
MİKROORGANİZMAYA AİT FAKTÖRLER	18
ESCHERİCHİA COLİ	18
Genel Özellikler	18
Morfoloji ve Kimyasal Özellikleri	18
Biyokimyasal Özellikleri	19
Antijenik Özellikleri	19
VİRULANS FAKTÖRLERİ	20
Patojenite Adaları	21
Adezinler	21
<i>P Fimbria</i>	<i>22</i>
<i>Tip 1 Fimbria</i>	<i>23</i>
<i>S Fimbria</i>	<i>24</i>

<i>F1C Fimbria</i>	25
<i>Afimbrial Adezinler</i>	25
Toksinler	25
<i>Hemolizin</i>	25
<i>Sitotoksik Nekrotizan Faktör 1</i>	26
Sideroforlar	26
İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNDA TANI VE KLİNİK BULGULAR	26
KLİNİK	26
TANI	28
Öykü	28
Fizik muayene	28
İdrar analizi	29
RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	30
Ultrasonografi	31
Voiding sistoüretrografi	32
DMSA Sintigrafisi	32
GEREÇ VE YÖNTEM	33
BULGULAR	43
TARTIŞMA	57
SONUÇLAR	67
KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

CLED	:Cistein Laktoz Elektrolit Deficient agar
CNF-1	:Sitotoksik Nekrotizan Faktör
CRP	:C- Reaktif Protein
DMSA	:Teknisyum 99m Dimerkapto Süksinik Asit
E.COLİ	:Escherichia Coli
EMB	:Eozin Metilen Blue
ExPEC	:Ekstra intestinal patojenik Escherichia Coli
IL-6	:İnterlökin-6
IL-8	:İnterlökin-8
İYE	:İdrar yolu enfeksiyonu
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
MAG3	:Teknisyum-99m merkapto asetil triglisin
NMEC	:Neonatal menenjitte neden olan Escherichia Coli
Faktör NF-Kb	:Nükleer Faktör Kappa
PAI	:Patojenite Adası
SDBY	:Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TGF-β	:Transforming growth faktör-β
THP	:Tamm-Horsfall glikoproteinleri
TLR-4	:Toll-like reseptör-4
TNF-α	:Tümör Nekrozis Faktör alfa
UPEC	:Üropatojenik Escherichia Coli
USG	:Ultrasonografi
VCUG	:Voiding sistoüretrografi
VUR	:Vesicoüreteral reflü
XLD	:Xylose Lysine Deoxicholate agar

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil-1: Vezikoüreteral reflünün derecelendirilmesi	14
Şekil-2 : Piyelonefritik skar patogenezi	16
Şekil-3: Fimbriyalı üropatojen <i>E.coli</i> tarafından TLR4 sinyal yolunun aktivasyonu	23
Şekil-4: P fimbria ve Tip1 fimbria için üroepitelyal reseptörler	24
Şekil-5: Tüm çalışma gruplarında <i>E.Coli</i> virulans faktör genleri görülme sıklığı	49

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo-1	İdrar analizinin kültüre göre duyarlılık ve özgüllüğü	
30		
Tablo-2	Çalışmada kullanılan Primerler.....	38
Tablo-3	Kullanılan Reaksiyon karışımı	39
Tablo-4	Thermal Cycler cihaz protokolü.....	39
Tablo-5	Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet parametrelerine ait verileri	43
Tablo-6	Çalışma alt gruplarına ait yaş ve cinsiyet dağılımı	
44		
Tablo-7	Çalışma alt gruplarına ait takip süresi, yıllık İYE sıklığı dağılımı.....	
45		
Tablo-8	Çalışma alt gruplarına ait İYE lokalizasyon dağılımı	
46		
Tablo-9	Çalışma grubunda işeme disfonksiyonu ve kabızlık verileri.....	
47		
Tablo-10	Çalışma ve kontrol grubuna ait antibiyotik kullanımı verileri	
47		
Tablo-11	Çalışma alt gruplarına ait hasta USG, DMSA, VCUG verileri	48
Tablo-12	<i>E.coli</i> virulans faktör genlerine ait veriler.....	
52		
Tablo-13	İşeme disfonksiyonu olan hastalarda virulans faktör gen sıklığı.....	
53		

Tablo-14	DMSA sintigrafisinde skar varlığı ve yokluğuna göre virulans faktör gen sıklığı	54
Tablo-15	VUR varlığı ve yokluğuna göre virulans faktör gen sıklığı	55
Tablo-16	Çalışma grubunda yıllık İYE sıklığına göre virulans faktör gen sıklığı	56

ÖZET

Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu olan çocukların kolon mikrobiyotasında yüksek virulans özelliğine sahip Escherichia Coli izolatlarının değerlendirilmesi

Dr. Dilek AKKURT

Çocuklarda İYE üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en çok karşılaşılan enfeksiyondur. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu özellikle VUR varlığında reflü nefropatisi ve renal hasar gelişimine neden olmakta ve bu süreç proteinüri, hipertansiyon ve nihayetinde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir.

Mikrobiyota kaynaklı asendan yolla böbreğe ulaşan *E.coli* suşları virulans faktörlerine sahipse idrar yolu enfeksiyonuna, böbrekte hasar ve skar gelişimine katkıda bulunur. Çalışmamız, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile vezikoureteral reflü zemininde renal skar gelişmiş olan veya olmayan çocukların mikrobiyotasına hâkim olan *E.coli* suşlarının virulans faktörlerinin rolünü, renal skar gelişimi ile ilişkisini araştırmak amacı ile yapıldı.

Çalışmaya, çocuk nefroloji poliklinik ve servisinde 2015-2017 yılları arasında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen, radyolojik olarak VUR ve renal parankim skar varlığı ya da yokluğu saptanmış toplam 96 hasta ve 32 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma grubu, VUR ve renal skar olmayan, VUR olmayıp renal skar olan, hem VUR hem renal skar olan hastalar şeklinde 3 alt gruba ayrıldı. Çalışmada, rektal sürüntü örnekleri alınarak kolon flora elemanı olan ve İYE' de en sık izole edilen *E.Coli*' nin virulans faktörlerinin varlığı araştırıldı.

Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p > 0,05$). Hastaların ortalama takip süreleri $33,05 \pm 22,65$ ay idi. Hastaların bir yıllık süreçte geçirdikleri ortalama İYE sıklığı $3,65 \pm 1,38$ / yıl (min :2 max:10) idi. Üst üriner sistem enfeksiyonu geçirme VUR ve renal skar olmayan grupta görülmezken,

renal skarı olan iki hasta alt grubu ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,05$). Hem VUR hem renal skar olan alt grupta işeme disfonksiyonu daha yüksek oranda idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,01$) Alt çalışma grupları arasında kabızlık açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Profilaktik antibiyotik kullanım süresi tüm hasta grubunda ortalama 10 (min:1 max:60) ay idi. VUR ve renal skar olan grupta profilaktik antibiyotik kullanımı daha yüksek oranda idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$). VUR olan alt çalışma grubuna ait hastaların VUR derecelerine göre yapılan sınıflandırma sonucu 3 (%9,4)' ünün hafif, 10 (%31,3)' nin orta, 19 (%59,4)' nin ağır derece VUR' u olduğu görüldü. Tip1 fimbria virulans faktör geni olan fim H' nin toplamda 116 (%90,6) hastada saptandığı ve kontrol ve çalışma grubunda en çok saptanan gen olduğu görüldü. VUR ve renal skar olmayan alt grupta diğer alt gruplara göre daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$). Fim H' nin skar olmayan hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek oranda görülmesi de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$). Aerobaktine ait aer geni, tüm gruplarda 87(%68,0) hastada saptandı. 2. sıklıkta saptanan gen oldu. Kontrol grubunda görülme oranı daha yüksek olmasına rağmen çalışma grubu ile arasında görülme sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p=0,155$) ($p>0,05$). P fimbria' ya ait virulans gen olan pap geni tüm gruplarda 43 (%33,6) hastada saptandı. 3. sıklıkta saptanan gen oldu. Renal skar olan grupta daha yüksek olması beklenen pap geni, kontrol grubu ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta daha yüksek saptanmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Tüm hasta grubunda 4. sıklıkta saptanan gen afimbrial adezin virulans faktörüne ait afaC geni olup 40 (%31,3) hastada pozitif idi. Skar olan hastalarda saptanma yüzdesi yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında görülme sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$). Tüm hasta grubunda F1C fimbria' ya ait virulans faktör geni olan sfa/foc genin görülme sıklığı %25,8 (33 hasta) olup, 5. sıklıkta saptanan gen idi. Hem VUR hem renal skar olan grupta görülme sıklığı daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında görülme sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark

bulunamadı ($p>0,05$). Hemolizin virulans faktör geni olan hly, tüm hasta grubunda %7 (9 hasta) oran ile 6. sıklıkta saptanan gen oldu. Kontrol grubunda saptanma yüzdesi yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Tüm hasta grubunda sitotoksik nekrotizan faktöre ait virulans faktör geni olan cnf genin görülme sıklığı %0,8 (1 hasta) olup, en düşük sıklıkta saptanan gen oldu. İşeme disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında virulans faktör genlerinin sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$). VUR olan ve olmayan hastalar arasında virulans faktör genlerinin sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$).

Renal skar gelişimi açısından, kontrol ve çalışma grubunda virulans faktör genlerinin rolü olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: İYE, E.coli, virulans faktör genleri, renal skar

ABSTRACT

Evaluation of Escherichia Coli isolates with high virulence in colon microbiota of children with Recurrent Urinary Tract Infection

Dr. Dilek AKKURT

Urinary tract infection (UTI) in children is the second most common disease after upper respiratory tract infections. UTI may be chronic phase effects such as focal scar formation, hypertension and chronic kidney disease. Recurrent urinary tract infections lead to the development of reflux nephropathy and renal damage, especially in the presence of VUR, which can result in proteinuria, hypertension and eventually chronic renal disease and end-stage renal failure.

If microbial-derived E. coli strains reaching the kidneys via the ascendan pathway have virulence factors, they contribute to urinary tract infection, kidney damage and scar development. Our study was conducted with the aim of investigating the role of virulence factors of E.coli strains with renal scar development in children with or without renal scars on recurrent urinary tract infections and renal scar on the basis of vesicoureteral reflux.

A total of 96 patients with VUR and renal parenchymal scar presence or absence whom were followed up with pediatric nephrology outpatient clinic and service with recurrent urinary tract infection diagnosis between the years 2015-2017 and 32 healthy children were included to our study. The study group was divided into 3 subgroups with patients with both VUR and renal scars, who were not with VUR and renal scars and were not with VUR but renal scars. In the study, rectal swab specimens were taken to investigate the presence of virulence factors of E. coli, which were colon flora elements and most frequently isolated in UTI.

There was no significant differences between two groups in age and gender parameters ($p > 0,05$). The mean follow-up time of the patients was 33.05 ± 22.65 months. The mean UTI frequency of the patients during one year was 3.65 ± 1.38 / year (min: 2 max: 10). The difference between the two groups of patients with renal scarring was statistically significant ($p = 0,05$) while the upper urinary tract infection was absent in the non-VUR and non-renal scar group. Voiding dysfunction was higher in the subgroup with both VUR and renal scarring. This difference was statistically significant ($P = 0.01$). There was no significant difference between the sub-study groups in terms of constipation ($p > 0.05$). The duration of prophylactic antibiotic use was $13,81 \pm 14,64$ (min: 1 max: 60) months in the whole patient group. The use of prophylactic antibiotics was higher in patients with VUR and renal scarring. This difference was statistically significant ($P = 0.02$). According to the VUR grades of the patients belonging to the subgroup of patients with VUR, the classification results were mild in 3 (9.4%), moderate in 10 (31.3%) and severe VUR in 19 (59.4%). A total of 116 (90.6%) patients with type 1 fimbria virulence factor gene, FIM H, were found to be the most frequently detected genes in the control and study groups. In the subgroup without VUR and renal scarring, it was found to be more frequent than the other subgroups ($p = 0.007$). Fim H was statistically significant in the non-scarring group and in the healthy control group ($p = 0.002$). Aer gen were detected in 87 (68.0%) patients in all groups. It was the gene that was detected at the 2nd frequency. Although there was a higher incidence in the control group, no statistically significant difference was found between the study group and the control group ($p = 0,155$) ($p > 0.05$). The pap gene, a virulence gene of P fimbria, was detected in 43 (33.6%) patients in all groups. It was the gene that was detected at the third frequency. Although the expected pap size was higher in the group with renal scar, the difference was not statistically significant ($p > 0,05$). No statistically significant difference was found between the control group and the study group ($p > 0.05$). The gene that was detected at the 4th frequency was the afaC gene belonging to the virulence factor of afimbrial adhesin. 40 (31.3%) patients were positive. Although the percentage of patients with scarring was high, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). No statistically significant difference was found between the control group and

the study group ($p > 0.05$). The frequency of the sFa / foc gene, which is the virulence factor gene of F1C fimbria, was 25.8% (33 patients) in the whole patient group and was the gene detected at the 5th frequency. Although the incidence was higher in both VUR and renal scar, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). No statistically significant difference was found between the control group and the study group ($p > 0.05$). HLY, the haemolysin virulence factor gene, was the sixth most common gene in the entire patient group with a rate of 7% (9 patients). Although the percentage of detection in the control group was high, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The frequency of the cnf gene, the virulence factor gene belonging to the cytotoxic necrotizing factor, was found to be 0.8% (1 patient) in the whole patient group and the gene detected at the lowest frequency. There was no statistically significant difference in the frequency of virulence factor genes between patients with and without voiding dysfunction ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference in the frequency of virulence factor genes between patients with and without VUR ($p > 0.05$).

In terms of renal scar development, virulence factor genes did not play a role in the control and study groups.

Key words: UTI, E. coli, virulence factor genes, renal scar

GİRİŞ

Çocuklarda İYE üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en çok karşılaşılan enfeksiyondur (1). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu özellikle VUR varlığında reflü nefropatisi ve renal hasar gelişimine neden olmakta ve bu süreç proteinüri, hipertansiyon ve nihayetinde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir (108,109). Türkiye’de 2009 yılında KBY tanısı almış çocuklarda yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada etyolojik nedenlerin başında ürolojik problemler yer almış, reflü nefropatisi hastaların %18,5’unda KBY nedeni olarak belirtilmiştir (113). Bu nedenle hızlı ve doğru tanı koymak, etkin bir şekilde tedavi düzenlemek, böbrek ve üriner traktus anomalilerini belirlemek ve uzun vadede koruyucu tedavi uygulamak son derece önemlidir. Böylelikle renal hasar önlenebilir ya da azaltılabilir.

Mikrobiyota kaynaklı assendan yolla böbreğe ulaşan *E.coli* suşları virulans faktörlerine sahipse idrar yolu enfeksiyonuna, böbrekte hasar ve skar gelişimine katkıda bulunur (24-27). Buradan yola çıkarak çalışmamızda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile vezikoüreteral reflü zemininde renal skar gelişmiş olan veya olmayan çocukların mikrobiyotasına hâkim olan *E.coli* suşlarının virulans faktörlerinin rolünü, renal skar gelişimi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Literatürde direkt renal skar gelişimi üzerine virulans faktörlerin etkisine yönelik çalışma yapılmamış olup virulans faktörleri pyelonefrit ve sistiti olan hasta gruplarında, idrardan saptanan suşlar olarak incelenmiş, hastalarda vezikoüreteral reflü, skar varlığı irdelenmemiştir. Çalışmamız bu anlamda bir ilkidir.

Böylelikle, ileri süreçte, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan, VUR' u olan hastalardan, mikrobiyotalarında kesin olarak patojen olduğu bilinen yüksek virulanslı *E.Coli* saptananların mikrobiyotasının düzeltilmesine yönelik çalışmalar yapılarak skar ve böbrek hasarının önlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

TANIM

Normalde steril olan idrar ve idrar yollarının bakteri, mantar, virüs gibi mikroorganizmalarla enfekte olması "İdrar yolu enfeksiyonu (İYE)" olarak tanımlanmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyon hastalığıdır (1). İYE' nin lokalizasyonu tedavi ve prognoz açısından önem taşır ve alt İYE ve üst İYE olmak üzere iki grupta incelenir (2,3).

KLİNİK TANIMLAMALAR

Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu

Üreter (üreterit), renal pelvis (pyelit) veya renal pelvis-renal parankimde (pyelonefrit) oluşan enfeksiyonları ifade eder.

Pyelonefrit

Ateş, titreme, yan ağrısı, kosta-vertebral açığı hassasiyeti gibi belirti ve bulgularla seyreden böbrek parankimi ve toplayıcı sisteminin bakteriyel enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır (3,4). Küçük çocuklarda ateş, kusma ve diğer özgül olmayan bulgular olup idrar yaparken yakınmaları yoktur.

Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu

Üretra (üretrit) ve mesane (sistit) enfeksiyonlarını ifade eder.

Sistit

Sık ve ağrılı idrar yapma gibi alt idrar yollarına ait klinik bulguların eşlik ettiği genellikle ateşin olmadığı mesane mukozasının inflamasyonudur (4,5).

TEDAVİ TANIMLAMALARI

Tekrarlayan İYE

İye' nin semptomlu ataklar halinde tekrar etmesi, arada semptomsuz dönemlerin olmasıdır. Bu duruma sıklıkla, bakteriürinin tam tedavi edilmesi sonrası yeni bir mikroorganizma ya da aynı mikroorganizmanın farklı serotipi tarafından oluşturulan bir reenfeksiyon neden olur. Bir yılda iki ya da daha fazla pyelonefrit atağı, bir pyelonefrit atağı ile birlikte iki veya daha fazla sistit atağı ya da üç ve üçten fazla geçirilmiş sistit atağı tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olarak nitelendirilir (2,5).

Relaps İYE

İlk saptanan mikroorganizma ile iki hafta sonrasında enfeksiyonun tekrarlama göstermesidir. Genellikle tedavi tamamlandıktan iki hafta sonra ortaya çıkmasına karşın tedaviden 6 haftalık bir süre sonrasında da görülebilir (3).

Persistan Enfeksiyon

İYE tedavisi ile idrarın steril olmasından sonra tekrar enfeksiyon söz konusudur. Bakteriyel persistans durumunda idrar yollarındaki enfeksiyon kaynağı eradike edilememiştir. Tipik olarak tedaviden sonra kültür negatifleşse bile tekrarlanan kültürlerde aynı mikroorganizma üremektedir (6). Üropatojen, antimikrobiyal tedaviden etkilenmeyeceği üriner sistem taşları, nekrotik renal papillalar, üretraya yerleştirilen stentler veya üretral kataterler gibi anatomik yapıyı etkileyen odaklara yerleşir (7, 8)

EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağı İYE prevalansı, enfeksiyonun semptomatik veya asemptomatik olmasına, kullanılan tanı yöntemleri ve kriterlerine, değerlendirilen yaş grubu, cinsiyet ve toplumun özelliklerine göre değişmektedir. İlk iki yaştaki ateşli çocuklarda prevalansı %3-5 kadardır. 1 yaş altı erkek çocuklarda prevalans %3 iken 1 yaş üstü erkek çocuklarda oran %2 dir. 1 yaş altı kız çocuklarında ise oran %7 olup 1 yaş üzeri kız

çocuklarında bu oran %8' e yükselmektedir. Sünnetli erkek çocuklarda sünnet olmayanlara göre risk 10 kat azalmaktadır (2,5).

Yenidoğan döneminde İYE erkek çocuklarda daha sık görülür. Bunun nedeni erkek çocuklarda üriner sistemin doğumsal anomalilerinin sıklığının yüksek olmasıdır. Yenidoğan dönemi dışında tüm yaş gruplarında İYE, kızlarda erkeklere göre daha sık görülür. Bunun nedeni ise kızlarda uretranın daha kısa oluşu ve fekal bulaşma ile assendan enfeksiyonun kolaylıkla oluşmasıdır.

İYE, idrar yollarında veziköüretal reflü (VUR), üriner obstruksiyon, mesane divertikülü gibi anatomik defekt olan hastalarda % 30-40 sıklıkla yineleyebilir (9). İşeme disfonksiyonu, mesane instabilitesi, konstipasyon diğer risk faktörleridir (5). Yenidoğanlarda İYE yaklaşık % 25'inde yineleme gösterir. Kız çocuklarında yineleme riski %40, erkek çocuklarında % 32 olarak bildirilmiştir. İki yıl içinde yineleme görülmeyen vakalarda risk % 27'ye, 3. yılda % 18'e, 4. yıl sonunda % 5'e düşmektedir. Yineleyen İYE'lerin 1/3'ü asemptomatik olarak seyretmektedir (10).

ETİYOLOJİ

Gram negatif enterik bakteriler İYE'de tüm yaş gruplarında en sık saptanan etkenlerdir. Sorumlu bakterilerin çoğunluğunu barsak florasına ait fakültatif aerob bakteriler oluşturmaktadır. İYE'nin en sık etkeni (%80-90 oranında) Enterobacteriaceae ailesinden *Escherichia Coli'dir (E.Coli)*. En sık görülen serotipler ise 1,2,4,6,7,8,16,18, 75,150 dir. *Escherichia coli'den* sonra diğer sık rastlanan gram negatif etkenler arasında *Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Citrobacter* yer alır. Gram pozitif etkenler ise *Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus* daha nadiren *Staphylococcus aureus'* dur (11).

Virüslerden adenovirus, enterovirus, coxsackievirus, echovirus ve mantarlardan candida türleri da İYE etkeni olabilirler. Adenovirüslerden özellikle tip 11 ve 21 çocuklarda hemorajik sistit etkeni olduğu gösterilmiştir (12,13). Viral etkenlerle oluşan

idrar yolu enfeksiyonu alt üriner sisteme sınırlı kalır. Mantarlara bağlı idrar yolu enfeksiyonunda ise altta yatan immunsupresyon, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve kalıcı üriner katater gibi predispozan nedenler vardır (14).

PATOGENEZ

Normal şartlar altında üretranın distal ucu hariç üriner sistem sterilidir. İYE periüretral alandaki bakterilerin asendan yolla yayılımı veya daha nadiren hematojen yayılım yoluyla gerçekleşir.

Hematojen Yol

Mikroorganizmaların hematojen yol aracılığıyla üriner sisteme ve böbreğe ulaşması sık rastlanan bir durum değildir. Çoğunlukla bakteremiye bağlı gelişir. Patojen gram negatif enterik basillerden ziyade *S.aureus*, *Salmonella*, *P.aeruginosa* ve candida türleri neden olur (15). Bilhassa yenidoğan ve üç aydan küçük bebeklerde böbreklere mikroorganizmaların erişmesi hematojen yol aracılığıyla gerçekleşir. Nispeten büyük çocuklarda hematojen yolla yayılanlar ise tüberküloz basilleri, *S.aureus* ve bazı *Serratia* suşlarıdır (16).

Lenfatik Yol

Hayvan deneylerinde üreter ve böbrek arasında anatomik düzeyde lenfatik bir ilişki olduğunun gösterilmesi, enfeksiyonun lenfatikler aracılığı ile üriner traktusa yayılabileceğini düşündürmüştür. Ancak, piyelonefritlerin patogeneğinde böbrek lenfatiklerinin rolü kesin olarak ortaya konamamıştır (17).

Periüretral Bakteri Florası ve Asendan Yol

İYE' lerin %99' u mikroorganizmaların assendan yolla üriner sisteme invazyonu

sonucu gelişirler. Üriner enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar sıklıkla perineyi kolonize eden fekal flora yani kolon mikrobiyotasına ait bakterileridir. Üriner sisteme periüretal alandan assendan yolla ulaşan patojen sıklıkla *Escherichia Coli* olup kaynağı da temel olarak kolon mikrobiyotasıdır.

Vücutta, deri ve mukozada bulunan ve organizmaya zarar vermeden onunla denge içinde yaşayan mikroorganizma topluluğu mikrobiyota (flora) adını alır. Konak ile kommensal ilişki kuran bu mikroorganizmalar konağın sağlığında önemli rol oynar. Doğum öncesi, barsaklar sterildir. Mikroorganizmalar, gıdalarla barsaklara yerleşir. Gastrointestinal sistem, çok fazla miktarda ve çeşitlilikte normal flora elemanlarını içerir. Barsak mikrobiyotasının içeriği ve yoğunluğu, fizyolojik ve anatomik yapılarındaki farklılıktan dolayı barsağın proksimalinden distaline değişiklik gösterirken kişinin yaşı, beslenme alışkanlıkları, coğrafik kökeni, yaşam tarzı, doğum şekli, antibiyotik kullanımı gibi çeşitli çevresel faktörlerden de etkilenir (18). Anne sütü ile beslenen çocuklarda, barsaklarda laktobasiller ve laktik asit streptokokları yoğun olarak bulunur. Anne sütü dışında mama ile beslenen çocuklarda ise barsak florası karışıktır. Laktobasiller daha az sayıda olup koliform bakteriler baskındır. Fekal floranın %96-99'unu anaerop, %1-4'ünü ise aerop ve fakültatif anaerop bakteriler oluşturur. İnsanlarda, gram pozitif *Bifidobacterium* ve gram negatif *Bacteroides* türleri en fazla bulunan anaerop türlerdir. Gram negatif olarak, *E.coli*, gram pozitif olarak da *Enterococcus* türleri ise barsağın baskın fakültatif anaeroblarıdır (19,20). Kolon mikrobiyotası sindirilemeyen besinleri parçalayarak vücuda yararlı hale getirir. Kompleks karbonhidrat ve liflerin sindirimini destekler. Patojenik bakterilerin çoğalmasını engeller. B1, B2, B6, B12 ve K vitaminlerinin üretimine katkıda bulunur. Toksin ve atıkların detoksifikasyonuna katkıda bulunur. Gıdalarla alınan karbonhidrat ve proteinleri fermente ederek laktik asit, butirik asit, asetik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerine ve hidrojen, karbondioksit gibi gazlara dönüştürür. Kısa zincirli yağ asitleri barsak mukoza hücreleri için enerji kaynağıdır. Kısa zincirli yağ asitleri intestinal peristaltizmin uygun gerçekleşmesine de katkıda bulunur. Butirat, Nukleer Faktör Kappa (Faktör NF-kB) transkripsiyonunu ve IL-8 üretimini inaktive ederek güçlü bir

anti-inflamatuar etkinlik sağlar. Hücreler arası sıkı bağlantıları güçlendirip, intestinal permeabiliteyi artırmak, epitel tamirinin artırılması, goblet hücrelerinden mukus salınımı sağlamak sureti ile konak koruyucu fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlar (21).

Normal koşullarda üretra, periüretral bölge ve vajen girişinde özellikle *Laktobasiller*, *koagülaz negatif Staphylococcus*'lar, *Cornybacterium*lar ve %25 oranında aerobik bakteriler bulunmaktadır (3,4,15). Bu bakteriler patojenik mikroorganizmalara karşı normal savunmadan sorumludurlar. İYE gelişimindeki ilk basamak bu flora dengesinin bozulması ve özellikle *E.coli* ile kolonizasyonun gelişmesidir (22). Bu durum özellikle antibiyotik kullanımı sonucu ortaya çıkabilmektedir.

Periüretral bölgede patojenlerin olması İYE gelişimi için yeterli değildir (23) Üropatojenik *E. coli'* nin epitelyal hücrelerin yüzeyindeki özgün reseptörlere sahip oldukları virulans faktörlerinden olan fimbriya aracılığı ile yapışması gerekir. Bağlanma sonrası bakteri epitel hücrelerine girerek, apoptozise, çevredeki epitel hücrelerinin invazyonuna veya tekrarlayan İYE için bakteriyel odak gelişimine neden olur (24,25).

İYE gelişiminde ikinci basamak kolonize olan üropatojen bakterilerin transüretral geçiş ile mesaneye ulaşmasıdır (26). Mesaneye asenden yolla ulaşan her mikroorganizma enfeksiyona neden olamamaktadır. Mesanedeki mikroorganizmalar 2-3 gün içinde mesane tarafından temizlenmektedir. Mesanenin hızlı ve etkin bir şekilde periyodik olarak boşaltılması, idrardaki bakteriyostatik ürünlerin varlığı, mesane mukoza hücrelerindeki intrensek koruyucu mekanizmalar, mesanenin tanımlanabilir koruyucu mekanizmalarıdır. Mesanede enfeksiyon oluşabilmesi için mutlaka mesanedeki koruyucu mekanizmaların bozulması gerekmektedir (26,27). Mesane mukozasını saran mukopolisakarit yapıdaki tabaka bakteriyel yapışma ve kolonizasyonu engellemektedir. Bu sayede mikroorganizmalar epitele yapışmamakta ve idrarın yıkayıcı etkisi ile atılmaktadır (28).

Üriner sistem enfeksiyonlarının patogeneğinde konak savunma mekanizmaları ve bakteri virulansı arasındaki denge önemli rol oynamaktadır (29).

İYE gelişimini etkileyen faktörleri şu şekilde sınıflayabiliriz (29,30).

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

KONAK DOĞAL SAVUNMA MEKANİZMALARI

Bakterilerin üriner sisteme ulaşmasından sonra enfeksiyon oluşturabilmesi için bakteriyel virülans faktörleri ve konağın koruyucu mekanizmalarındaki defekt önemli rol

oynamaktadır. Tekrarlayan İYE' ları mikroorganizmaya ait faktörlerden çok, konakçıya ait savunma mekanizmalarındaki yetersizliğe bağlı oluşmaktadır.

İdrara ait özellikler

İdrar hem *invivo* hem de *invitro* koşullarda antibakteriyel korunma mekanizmaları içermektedir. İdrardaki en önemli inhibitör faktörler, idrar osmolaritesinin yüksekliği, yüksek üre konsantrasyonu, organik asit yoğunluğu ve idrar pH'sının düşüklüğü şeklindedir. İdrarda Tamm-Horsfall Proteini (THP) olarak tanımlanan üromükoidler, *E. coli'* nin üriner epitel hücresine bağlanmasında yarışmacı antagonizma göstererek bağlanmayı inhibe etmektedirler (15,27,31). İdrarın, polimorfonükleer lökositlere ve bakterilerin mesane mukozasına yapışmasını engelleyen Tamm-Horsfall glikoproteinleri içermesi ve pH'sının düşük olması nedeniyle kendisinin de antimikrobiyal etkinliği vardır (32). Tamm-Horsfall glikoproteinleri ve sekretuar IgA, üroepiteli kapladıklarında, bakteriyel kolonizasyon

için reseptör epitopu olurken, salgılandıklarında tip I fimbriyalı *E. coli* suşlarını bağlayıp ortadan kaldırarak kolonizasyonu ve enfeksiyonu engellerler (3).

Böbreğe ait özellikler

Böbreğin sahip olduğu koruyucu mekanizmalarda vurgulanması gereken böbreğin korteks bölgesinin medüller bölgeye göre enfeksiyona daha dirençli olduğudur. Bu yüzden böbrek içine yapılan direkt enjeksiyonlarda korteks medüller bölgeye göre 10.000 kat daha yüksek konsantrasyondaki bakteri ile enfekte edilebilmektedir. Medüller bölgede enfeksiyonun daha kolay ortaya çıkmasının nedenleri, düşük kan akımı, düşük pH, yüksek osmolarite ve yüksek amonyum konsantrasyonudur. Bu faktörler lökosit kemotaksisini inhibe etmekte, hücrel ve humoral yanıtı negatif yönde etkilemektedir (15, 33)

İmmunolojik Faktörler

İYE'nin şiddet ve sonucunu belirleyen en önemli olay böbrek ve üriner sistemde konak tarafından bakteriye karşı oluşturulan inflamatuvar yanıtıdır (34). Bu yanıt patojen bakterinin enfeksiyon oluşturmasını engellemek için elbette gereklidir, ancak diğer taraftan bu yanıtın fazla olması da renal skar gelişimine neden olabilmektedir. Üropatojen bakteriler, üroepitel hücrelerine tutunduktan sonra bu hücreleri uyararak inflamatuvar bir yanıt oluşmasını sağlarlar, böylelikle sitokin ve kemokin salınımı başlar. İYE'li çocukların idrarında IL-8 ve IL-6 konsantrasyonları artmış olarak bulunmuştur (35, 36). P fimbriaya sahip *E. coli* ile oluşan enfeksiyonlarda idrarda bu mediyatörler artmıştır (37). P fimbriyalı *E. coli*, epitel hücrelerinden kemokin, nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin enfeksiyon bölgesine göç etmesinde rol oynar (38). Bunu yaparken üroepitel hücreleri üzerinde bulunan CXR1 ve CXR2 olarak bilinen iki ayrı reseptöre bağlanır. Enfeksiyon durumunda bu reseptörlerin ekspresyonu artar, daha fazla IL-8 bağlanmasına yol açar ve daha fazla nötrofil göçü meydana gelir. Nötrofiller damar dışına çıkar, lamina propria ve epitelyal bariyeri geçerek üriner lümene geçer ve piyüriye neden olur (39). Nötrofiller bakterileri öldürerek enfeksiyonun temizlenmesine

yardım ederler. Frendeus ve ark. (Frendeus and Godaly, 2000) kemokin reseptör ekspresyonunu araştırmış ve tekrarlayan İYE'si olan çocukların nötrofillerinde hücre yüzeyi CXCR1 ekspresyonu ve CXCR1 spesifik mRNA düzeyini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmalar akut piyelonefrit ve tekrarlayan İYE yatkınlığında konak moleküler faktörlerin önemli rolü olduğunu düşündürmüştür (40).

KONAĞA AİT PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

Üretra anatomisi

Kızlarda üretranın daha kısa olması nedeniyle asendan yol ile bakterilerin yayılımı daha kolay olup erkeklere oranla iki ila dört kat üriner sistem enfeksiyonuna daha eğilimlidirler (41). Dikkat edilmeyen hijyen, kıl kurdu infestasyonunun sebep olduğu lokal iltihap ayrıca bilhassa anal bölgeden vulvaya doğru silinerek yapılan temizlik ve dar ve sıkı giyisiler enfeksiyona yatkınlığı artırır (29,30).

Prepisyum ve sünnet

Sünnet olan çocuklarda üriner sistem enfeksiyon sıklığının sünnet olmamış çocuklardan nispeten daha az görüldüğu ve sünnet sayesinde üriner sistem enfeksiyonunun dört ila sekiz kat azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (41,42). Sünnetin İYE sıklığını azaltmasındaki rolü tam olarak bilinmese de öne sürülen hipotezler prepisyumun enteropatojen bakteriler için bir konak olabileceği, bakterilerin non-keratinize prepisyum mukozasına tutunma yeteneklerinin artmasıdır (43,44)

İşeme Disfonksiyonu

Üriner sistem anatomisi ve nörojenik kontrolü normal olan çocuklardaki anormal işeme paterni işeme disfonksiyonu olarak tanımlanır. İşeme disfonksiyonu İYE için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Bu hastalarda mesanenin tam boşaltılamaması mesaneden üropatojen bakterilerin uzaklaştırılamamasına ve proliferasyonuna yol açar ve İYE'ye

yatkınlık oluşturur (45,46) Mesanenin yetersiz boşalması sfinkter ile detrüsor kas aktivitesi arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanabilir. Konstipasyon mesanenin ve mesane boynunun kompresyonuna neden olarak mesane depolama basıncının ve işeme sonrası rezidüel idrar hacminin artışına yol açmaktadır (47). Enkoprezisin varlığı perineal bölgede fekal bakteri sayısında artışa sebep olur ve İYE riski artar (46,48).

Üriner Obstrüksiyon

Üriner obstrüksiyonu olan hastalarda normalde virülansı düşük olan etkenler İYE'ye neden olabilir (49). Predispozan obstruktif üriner anomaliler posterior üretral valv, üretereopelvik bileşke darlığı gibi anatomik nedenler, nörojenik mesane ve myelomeningosel gibi nörolojik nedenler ve barsak, mesane disfonksiyonu gibi fonksiyonel nedenleri içerir. Gündüz enürezisi olan, işeme sonrası damla damla idrar yapan, diğer aile üyelerinin ürolojik anormalliklere sahip olduğu, fiziksel muayenede genitoüriner anormallikler saptanan veya uygun tedaviye rağmen semptomları düzelmeyen hastalarda üriner obstrüksiyondan şüphelenilmelidir (50).

Böbrek Taşı

Üriner sistemde yer alan taşlar hem obstrüksiyon yaparak hem de obstrüksiyon yapmadan, üriner sistem epitelinde yaptığı irritasyon sonucu bakterilerin tutunmasını ve kolonizasyonunu sağlayarak enfeksiyona yatkınlık oluşmasına neden olur. Bakterilerin taşın içine yerleşik olması ve antibiyotiklerin taşın iç kısımlarına ulaşmasının zorluğu nedeniyle taş varlığında enfeksiyonun eradikasyonu zordur. Taşlar yineleyen İYE'ye de zemin hazırlar (51).

Genetik Faktörler

İYE bir yaşından büyük erkek ve dört yaşından büyük kız çocuklarda daha sık görülür (41,52). İYE geçiren çocukların birinci derece akrabalarında, benzer hikayesi

olmayan bireylere göre İYE geçirme olasılığı yüksektir (53,54). Bakteriyel adherans (tutunma) genetik olarak belirlenebilir. Örnek olarak tekrarlayan İYE olan kadınlarda lewis kan grubuna göre non-sekretuar ve resesif fenotipe daha sık rastanmaktadır. Bu antijenler fimbriyalı bakterilerin üroepiteller üzerinde yer alan karbonhidrat reseptörlerine bağlanmasını etkilemektedir. Non-sekretuar fenotipe sahip kadınların üroepitelyal hücrelerine patojenik *E.coli* nin artmış adheransı olduğu gösterilmiştir (55-56)

Vezikoüreteral Reflu

Vezikoüreteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üreterlere ve renal pelvise geri kaçıışı olarak tanımlanır. Normal şartlarda üreterlere idrarın geri kaçışını önleyen birtakım fizyolojik mekanizmalar vardır. Bunlar; intramural üreterin mesaneye oblik girmesi, submukozal segmentin uzunluğunun yeterli olması, uygun üreter çapı, mesane kaslarının iyi işlev görebilmesi, distal üreterin uzunlamasına normal trigona yeterli fiksasyonu, normal üreteral fleksibilite ve peristaltizmdir. Bunların herhangi birisindeki bozukluk VUR ile sonuçlanır (57).

VUR primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır :

Primer VUR

Vezikoüreteral birleşim bölgesindeki bozukluk ve malformasyonlar neticesinde oluşur. Primer VUR'u düşündürücek nöromüsküler veya obstruktif herhangi bir hastalık yoktur. Esas patoloji üreterin mesaneye açılmadan önce submukoza altındaki bölümünün kısalığıdır. Reflüyü önleyen en önemli etken üreterin distal submukozal uzunluğudur. Mesane boşalırken antireflü özelliği kazanan buradaki kapak mekanizması olsa da submukozal üreter boyunun uzunluğu esas önleyici etkindir. Primer VUR tek ya da çift taraflı olabilir (30,58-61).

Sekonder VUR

Sekonder VUR` lu çocuklarda üreterovezikal anatomi normaldir (59). Mesanenin fizyolojik olarak boşaltımını engelleyen ve mesane içi basıncın artmasına sebep olan

nörojenik mesane, disfonksiyonel işeme, mesane boynu obstrüksiyonları, posterior üretral valv, üreterosel, divertikül gibi yapısal ve nörojenik nedenler söz konusudur. Bunlar arasında en sık görüleni posterior üretral valvdir. Sekonder VUR genellikle bilateraldir (60,62,63).

Sağlıklı küçük çocuklarda VUR sıklığı % 1 civarındadır (64). Prenatal hidronefrozu olan yenidoğanlarda bu oran % 15 dir (65,66). Ateşli İYE tanısı alan çocuklarda ise % 30-45'dir (67). Günümüzde ureterovezikal bileşke anatomisinin kalıtsal geçiş gösterdiği ve reflünün ailevi özellikleri bilinmektedir. VUR'lu hastaların kardeşlerinin incelendiği bir çalışmada % 36.5 oranında VUR saptanmış ve bunların % 4.7'sinde renal skar olduğu belirlenmiştir (68,69). VUR submukozal ureterin kısalığı nedeniyle küçük çocuklarda daha sık görülür. Yaşla birlikte ureterin uzunluğunun artması ile bu duyarlılık azalır. Yeni doğan döneminde erkeklerde VUR kızlara göre daha sık izlenir. Bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstrüksiyonların daha fazla görülmesi buna neden olabilir. VUR, İYE nedeniyle araştırılan çocuklar içinde kızlarda daha sık görülmektedir. 6 aylıktan sonra reflü ile enfeksiyon birlikteliğinin kız/erkek oranı 10/1'dir (70,71).

Vezikoüreteral Reflünün Derecelendirilmesi

Klinikte en çok kullanılan sınıflandırma sistemi Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nun oluşturduğu VUR' yü derecelendiren, retrograd idrar akımı ile birlikte ureter ve pelvis dilatasyonunu, kalikslerin anatomisini değerlendiren sistemdir (72) (Şekil-1).

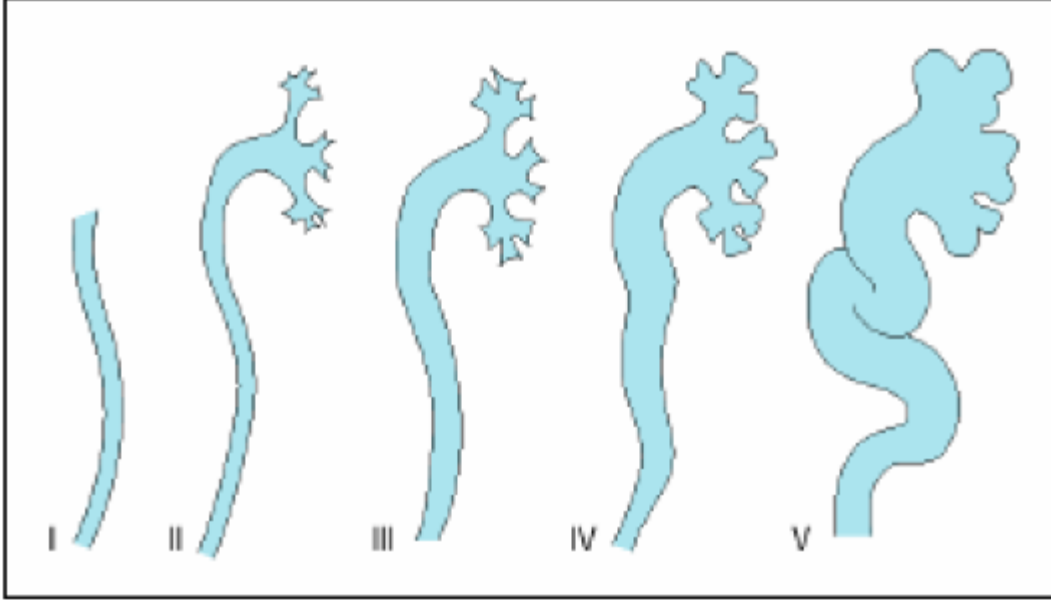
Grade I: Reflü sadece distal ureterdedir.

Grade II: Reflü renal toplayıcı sisteme ulaşır fakat dilatasyon yoktur.

Grade III: Reflü renal toplayıcı sisteme ulaşır. Pelvis ve kalikslerde minimal dilatasyon ve minimal üreteral kıvrılmalar vardır.

Grade IV: Reflü renal toplayıcı sisteme ulaşır. Pelvis ve kalikslerde orta derecede dilatasyon ve ureterde orta derecede kıvrılmalar vardır.

Grade V: Renal toplayıcı sisteme ciddi reflü vardır. Üreterlerde ileri derecede dilatasyon ve kıvrılmalar mevcut olup pelvis ve kaliksler ileri derecede dilatedir.



Pediatrics. 1981; 67(3): 392-400

Şekil-1: Vezikoüreteral reflünün derecelendirilmesi (72)

Literatürde grade I ve II hafif , grade III orta , grade IV ve V ağır VUR olarak da sınıflandırılır.

Renal Skar

Bakterilerin ascendan yolla böbreklere ulaşmasıyla akut piyelonefrit atakları ve buna bağlı pyelonefritik skar gelişebilir. Bakterinin renal parankime girmesi hem immun hem de inflamatuvar yanıtı başlatır. Epitel hücrelerinden ve diğer hücrelerden sitokinlerin ve proinflamatuvar faktörlerin salınımını stimule eder. P fimbria' nın tübül epitel yüzeyindeki reseptörlere bağlanması ile Toll- like reseptör 4 (TLR4) sinyal yolu harekete geçer. TLR4 proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kulpu, distal toplayıcı

tübül hücrelerinde ve Bowman kapsülünde gösterilmiştir. TLR4 sinyal yolunun aktifleşmesi inflamatuvar hücrelerin (monosit, makrofaj, nötrofil) migrasyonunu sağlayan interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), vasküler permeabilitede artış ve inflamasyona neden olan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve skar oluşumundan sorumlu olan transforming growth faktör β (TGF- β) gibi sitokin ve/veya kemokinlerin üretilmesine neden olur. (73,74). IL-8 gibi kemotaktik sitokinler, polimorfonükleer granüositleri mukozal yüzeye çekerler (3). Enfeksiyon bölgesine granüositlerin kemotaksisiyle bakteriler fagosite edilir. Bu durum renal hasara neden olan olaylar dizisini başlatır. Granüositler, bakterileri öldürürken toksik enzimleri (lizozim) hem granüositlerin hem de renal tübüllerin içine salarlar. Respiratuvar “burst” süperoksitleri açığa çıkarır (62). Bu reaksiyonlar sadece bakterilere değil aynı zamanda granüositlere ve çevredeki renal tübül hücrelere de toksik olan oksijen radikallerini oluşturur (75). Tübül hücrelerin ölümüyle interstisyuma salınan toksik maddeler hasarı daha da arttırır (62). Süperoksitler iskemik dokuya reperfüzyon sırasında da üretilir. Renal parankimal enfeksiyon sırasında intravasküler granülosit aggregasyonu ve ödeme bağlı fokal parankimal iskemi gelişir (76, 77). İskemik dokuda adenozin monofosfatın anaerobik metabolizması ile hipoksantin üretilir (62). Reperfüzyon sırasında hipoksantinden, ksantin oksidaz ve oksijen varlığında süperoksit ve hidrojen peroksit oluşur (78). Piyelonefrit sırasında akut inflamatuvar yanıtla ilgili meydana gelen interstisyel zedelenme, toksik enzimlerden ve iskemik zedelenmeden kaynaklanır. Bu durum renal skarla sonuçlanır (şekil-2) (62).



Şekil-2 : Piyelonefritik skar patogenezi (62)

Yapılan çalışmalarda, ateşli İYE geçiren çocuklar incelendiğinde bunların % 50-75 'inde akut dönemde böbrek parankiminde enfeksiyona bağlı hasar geliştiği gösterilmiştir (79,80). Bu çocukların yaklaşık %20-40'ında ise kalıcı böbrek hasarı yani renal parankimal hasar gelişmektedir. Vezikoureteral reflü varlığı, ateşli ilk idrar yolu enfeksiyonunu küçük yaşta geçirme, tedaviye başlamanın gecikmesi ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları böbrek hasarını kolaylaştırırken, tedaviye erken başlanması, dikkatli bir radyolojik inceleme ve yakın izlem İYE sonrası gelişen komplikasyonların sıklığını belirgin olarak azaltmaktadır. Uluslararası Reflü Çalışması' nda renal skar, 2 yaş altında özellikle yüksek reflü dereceli çocuklarda daha sık saptanmıştır (81). Amerikan Pediatri Akademisi ateşli İYE geçiren 2 yaş altı çocukların yüksek derecede renal skar riski taşıdığını belirtmiştir (82). Tekrarlayan İYE ile birlikte VUR ya da obstrüktif idrar yolu anomalileri, *E. coli* dışındaki bakterilerin neden olduğu İYE'ler, yenidoğan ve infant döneminde İYE geçirme ve tedavide gecikme skar oluşumu için risk faktörleridir (62). Renal skar riski, akut lezyon şiddetiyle korelasyon göstermektedir. Yüksek ateş ve beyaz küre, prokalsitonin, CRP yüksekliği olan hastalarda renal skar daha fazla oluşmaktadır (83,84).

Tekrarlayan İYE geçiren ve VUR'u olan hastalarda böbrekte skar gelişme riski yüksektir. Semptomatik İYE ile başvuran 2 yaş altındaki 302 çocuğun 12-24 ay süren izlemlerinde, 99mTc-DMSA sintigrafisinde, renal skar gelişme oranının 2 ve daha fazla İYE geçiren hasta grubunda, tek İYE geçiren veya hiç İYE geçirmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (85).

İşeme fonksiyon bozukluğu VUR düzelmesinin gecikmesine ve İYE oranında artışa neden olmaktadır (86-88). 1062'sinde VUR saptanan 1426 İYE geçiren hastanın izlendiği prospektif bir çalışmada, hastaların 31'inde (%2,1) yeni skar oluştuğu, bu hastaların 24'ünde (%77) işeme fonksiyon bozukluğunun bulunduğu bildirilmiştir (88).

Yüksek dereceli VUR'u olan hastalarda renal skar gelişme riski daha yüksektir (89,90). Yüksek dereceli reflü, enfeksiyon sırasında oluşan akut renal parankim enflamasyonunun genişliğini de etkilemektedir (90). Bir klinik çalışmada, renal parankimin en az %25'inde renal skar gelişme riski, III-V. derece VUR'u olan hastalarda, I-II. derece VUR'u olan hastalara ve VUR'u olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %40, %14 ve %6) (91).

Veziköüretal reflü ile birliktelik gösteren renal skar, çocukluk ve genç erişkinlik döneminde görülen hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) önemli bir nedenidir. VUR'u olan hastaların %30-60'ında renal skar saptanmakta ve bu hastaların %17-30'unda hipertansiyon, %5-12'sinde SDBY gelişmektedir (92,93). Türkiye'de 2009 yılında KBY tanısı almış çocuklarda yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada etyolojik nedenlerin başında ürolojik problemler yer almış, reflü nefropatisi hastaların %18,5'unda KBY nedeni olarak belirtilmiştir (94).

MİKROORGANİZMAYA AİT FAKTÖRLER

Üriner sistemde mikroorganizma ile karşılaşmada, enfeksiyon gelişip gelişmeyeceğini bakteri virulansı ve konağın savunma mekanizması belirler. Üriner sistemde yapısal ya da işlevsel bir bozukluğun bulunduğu durumlarda virulansı düşük bir bakteri bile önemli bir enfeksiyona yol açabilir. Yapısal ve işlevsel bir bozukluk

olmayan ve başışıklık sisteminde bir sorun bulunmayan konakta, bakteri miktarı ve virulans faktörleri enfeksiyon gelişebilmesi için önem kazanır.

İYE'nin en sık etkeni (%80-90 oranında) *Escherichia coli*'dir (6).

ESCHERİCHİA COLİ

Genel Özellikler

Escherichia coli 1885'de Theodor Escherich tarafından ishali süt çocuklarının dışkılarından izole edilip, *Bacterium coli commune* adı ile tarif edilmiştir (95). 1919' da Castellani ve Chalmer tarafından *Escherichia* cins adı önerilene kadar *Bacterium coli* adı kullanılmıştır (96). *Enterobacteriaceae* familyasında *Escherichia* genusu içinde yer alan *Escherichia coli*, insan ve hayvanların kalın bağırsağında normal florada bulunan en yaygın fakültatif anaerob bakteridir. Çoğunlukla doğumdan sonra 40 saat içinde bağırsaklara yerleşir (97). Gram negatif, aside dirençli olmayan, uniform boyanan, spor oluşturmeyen, çoğunlukla hareketli, laktozu asit oluşturarak fermente eden, üreaz enzimi negatif, hidrojen sülfür oluşturmeyen ve triptofandan indol oluşturan basillerdir (98).

Morfoloji ve Kimyasal Özellikleri

E.coli; yaklaşık 2-4 µm boyunda ve 1.0-1.5 µm eninde, düz, uçları yuvarlak çomak şeklinde bakterilerdir. Genellikle peritriş kirpikleri sayesinde hareketli olmakla birlikte hareketleri yavaştır (98).

E. coli, peptonlu su, buyyon ve jeloz gibi zenginleştirilmemiş besiyerlerinde fakültatif anaerob olarak ürer. Optimal üreme 37 °C ve nötral pH 7.2' de olur. Ancak 18-44.5 °C arasında, pH 5-8 sınırlarında da daha yavaş olarak ürer. 44 °C' de laktozu fermente edebilmesi ve indol oluşturması ile diğer laktozu fermente eden koliform bakterilerden ayırt edilmesinde kullanılır (99).

Besiyerinde, hafif kabarık, yuvarlak, düzgün, 1-2 mm çapında, parlak, S tipi koloniler yaparlar. MacConkey besiyerinde düz, parlak, kabarık, pembe koloni

oluşturur, Cistein Laktoz Elektrolit Deficient agar (CLED) ve Xylose Lysine Deoxicholate agar (XLD) besiyerinde sarı koloniler oluşturarak ürerler. Eozin Metilen Blue (EMB) besiyerinde laktozu fermente ettiğinden metalik refle veren yeşil-siyah koloniler oluştururlar (99).

E.coli, diğer *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakteriler gibi gram negatif çomak şeklinde sporsuz bir bakteridir. Kapsül oluşturma nadirdir. Buna karşılık birçok suş polisakkarit yapısında M antijeni içeren bir mikrokapsül veya yine polisakkarit yapısında K antijenlerini içeren slime tabaka oluşturabilir (96)

Biyokimyasal Özellikleri

Escherichia coli glikoz, laktoz, trehaloz ve ksilozu fermente eder. Karbonhidratlardan hidrojen sülfür, DNase, üreaz veya fenilalanindeaminaz oluşturmaz. Karbon kaynağı olarak sitratı kullanamaz, asetatı kullanabilir. Potasyum siyanid varlığında üremez ve triptofandan indol oluşturur (100).

Antijenik Özellikleri

E.coli karmaşık bir antijen yapısına sahiptir. Kauffmann tarafından antijenik özelliklerine göre 1944 yılında sınıflandırılmıştır. Buna göre hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritlerdeki O-spesifik polisakkarit (somatik) zincirine göre serolojik olarak serogruplara, H (kirpik) ve K (kapsül) antijenlerine göre de serotiplere ayrılmaktadır. Bugüne kadar 170'in üzerinde O-antijeni, 50' nin üzerinde H-antijeni ve 100' den fazla K-antijeni tanımlanmıştır. En sık rastlanan üriner sistem enfeksiyon etkeni serotipler O, 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 18a, 18b, 22, 25, 50 ve 75' tir (100).

E. Coli Patotipleri

E.coli türleri sahip oldukları virülans faktörleri ve hastalık oluşturdukları bölgelere göre çeşitli patotiplere ayrılırlar. İntestinal bölgede hastalığa neden olan *E.coli* (IPEC) ve üriner sistem, dolaşım sistemi gibi intestinal sistem dışında hastalık oluşturan ekstra

intestinal patojenik *E.coli* (ExPEC) olmak üzere genel olarak iki grupta toplanırlar. ExPEC suşları ise; uropatojenik *E.coli* (UPEC), neonatal menenjitte neden olan *E.Coli* (NMEC) olmak üzere iki alt gruba ayrılır (101,102).

VİRULANS FAKTÖRLERİ

Virulans, mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneğidir. Üriner sistemde mikroorganizma ile karşılaşmada, enfeksiyon gelişip gelişmeyeceğini bakteri virulansı ve konağın savunma mekanizması belirler. Üriner sistemde yapısal ya da işlevsel bir bozukluğun bulunduğu durumlarda virulansı düşük bir bakteri bile önemli bir enfeksiyona yol açabilir. Bakterilerin üriner sisteme ulaşmasından sonra enfeksiyon oluşturabilmesi için bakteriyel virülans faktörleri ve konağın koruyucu mekanizmalarındaki defekt önemli rol oynamaktadır.

Yapısal ve işlevsel bir bozukluk olmayan ve bağışıklık sisteminde bir sorun bulunmayan konakta, bakteri miktarı ve virulans faktörleri enfeksiyon gelişebilmesi için önem kazanır. Normal kolon florasında bulunan *E. Coli* patojen bir bakteri değildir. Patojen ve patojen olmayan suşlar arasındaki esas farklılık virulans faktörlerinden kaynaklanır. Patojen *E. Coli* suşları, bazı spesifik virulans faktörlerine sahip olup bunlar; adezinler (P fimbria, S fimbria, F1C fimbria, Tip1 fimbria), sideroforlar (örn; aerobaktin sistemleri), toksinler (hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör), proteazlar, invazinler, serum dirençlilik proteinleri ve polisakkarit kılıflar (lipopolisakkarit ve kapsüller) olarak sınıflandırılabilir (103-105). Bu virulans faktörleri ile *E.coli* konak hücreye kolonize ve invaze olabilmekte, konak dokularında hasar oluşturabilmekte ve konağın bağışıklık sisteminden kaçabilmektedir (105,106). Bu virulans faktörleri *E Coli'nin* konak hücreye ve dokulara adezyonu sağlayan tip1, P, S, ve F1C fimbria gibi adezinler, konaktan organizmanın ihtiyacı olan demiri alabilmesini sağlayan enterobaktin, aerobaktin ve bakteriosin gibi sideroforlar ve konak sinyal basamaklarını değiştirebilen, enflamasyonla ilgili cevapları düzenleyen ve konak hücre ölümünü uyarıcı alfa hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör-1(CNF1) ve Sat gibi toksinler olarak sıralanabilir (107,108).

Çoğu virulans faktör, ‘patojenite adaları ‘(PAI) olarak adlandırılan kromozoma integre olmuş ekstrakromozomal virülans gen kümeleri tarafından kodlanmaktadır (109).

Patojenite Adaları

Patojenite adaları, ilk olarak Jorg Hacker ve arkadaşları (106) tarafından, fekal *E.coli* genomunda genellikle bulunmayan, patojenik organizmalarda var olan virülansla ilgili genleri barındıran 30 Kb’ dan büyük DNA bölgeleri olarak tanımlanmıştır (110).

Patojenite adaları, genellikle tüm genomun G+C içeriğinden farklı bir G+C içeriğine ve farklı bir kodon kullanımına sahiptir. Bu bölgeler, küçük direkt tekrar sekanslarıyla çevrilmiştir ve genellikle tRNA genleri ile ilişkilidirler (106,109). PAI’ larının orijini ile ilgili mevcut bilgiler oldukça sınırlı olmasına rağmen, onların konak kromozomuna integre olabilen ve otonom olarak replike olabilen genlerinin kaybolmuş plazmid veya faj kaynaklı olduğu düşünülmektedir (111).

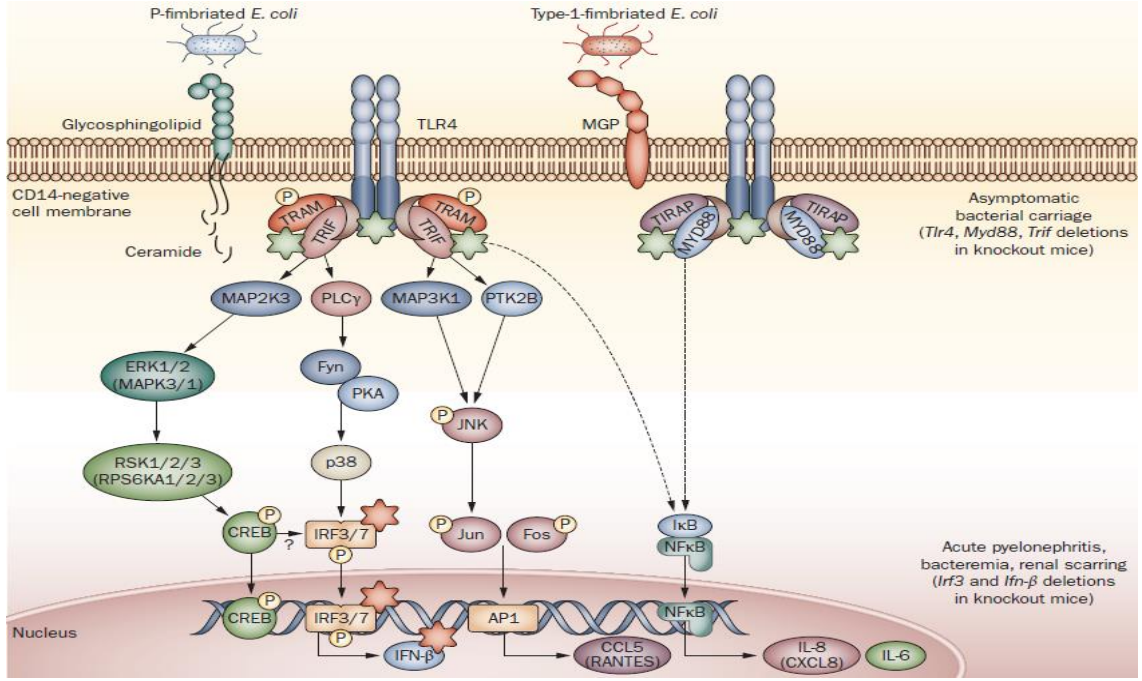
Adezinler

Virulans faktörlerinden en önemlisi adezinler olup genellikle ‘fimbria’ ve ‘pili’ olarak adlandırılan çeşitli boyutlarda saç benzeri yüzey yapıları ile birlikte bulunmaktadırlar (112). ‘Pili’ terimi, bakteriyel konjugasyonda genetik materyallerin aktarımında işlev gören yapıları ifade ederken, ‘fimbria’ terimi hücre yüzeylerinde bulunan ve çeşitli yüzeylere adezyonu sağlayan yapıları belirtmek için kullanılmaktadır (113). Üropatojen ExPEC’ e ait fimbrialar: Tip 1 Fimbria (fim), P fimbria/piyelonefritle ilişkili pilus (pap), curli fiber (csg), S fimbria veya sialik asid spesifik fimbria (sfa), F1C fimbria (foc), Dr fimbria (dra) ve afimbrial adezinler (afa), sıcaklık duyarlı hemaglutinin (tsh), F9 fimbria, Ygi fimbria, Yad fimbria, Pix fimbria, FdeC adezin, Tos A adezin ve putatif adezin isimli gen kümeleri orjinlidirler (113,114).

P Fimbria

UPEC' te tanımlanan ilk virülans faktördür ve özellikle idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan ExPEC suşlarının en önemli adezyon organellerinden birisidir (115,116). P fimbria, pap (piyelonefrit ile ilişkili pilus) olarak kodlanmıştır (117).

P fimbria' nın papA ve papE, papF ve papG'den oluşan bir heteropolimer olduğu gösterilmiştir. P fimbria morfolojik olarak Tip 1 fimbria' dan farksızdır, ancak P fimbria farklı olarak kan grubu antijenlerinde ve böbreklerdeki glikosfingolipidlerde bulunan α -D-Galp-(1-4)- β -D-Galp karbonhidratını tanır ve bağlanır (113). P fimbria' nın bu reseptörlere bağlanması, P fimbria' nın ucunda yer alan ve PapG olarak bilinen adezin molekülü ile gerçekleşmektedir. PapG adezini, özellikle piyelonefrit ile ilişkili virülans faktörlerinde önemlidir (118). İdrar yolu enfeksiyonu sırasında P fimbria' nın bu reseptörlere bağlanması ile TLR4 sinyal yolu harekete geçer. TLR4 proksimal tübül, Henle' nin çıkan kalın kulpu, distal toplayıcı tübül hücrelerinde ve Bowman kapsülünde gösterilmiştir. TLR4 sinyal yolunun aktifleşmesi inflamatuvar hücrelerin (monosit, makrofaj, nötrofil) migrasyonunu sağlayan IL-6, IL-8, vasküler permeabilitede artış ve inflamasyona neden olan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve skar oluşumundan sorumlu olan transforming growth faktör β (TGF- β) gibi sitokin ve/veya kemokinlerin üretilmesine neden olur. Sonuç olarak bakterinin dokuya invazyonunda artış, parankimde apse formasyonu, fibrozis ve renal skarlanma meydana gelir (73,74) (şekil-3).



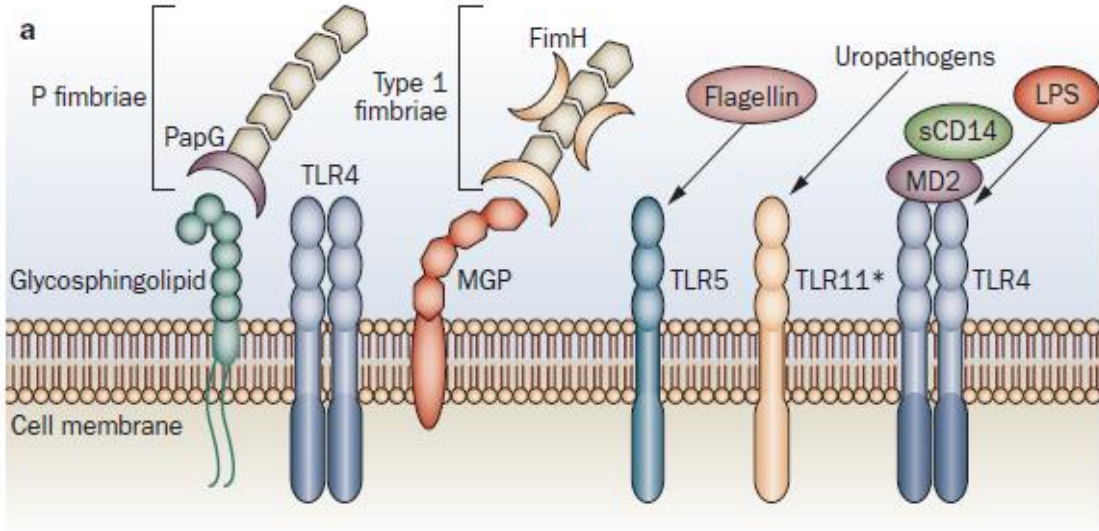
Ragnarsdóttir B, et al. Nat. Rev. Urol. 2011; 8: 449–468

Şekil-3: Fimbriyalı üropatojen *E.coli* tarafından TLR4 sinyali yolunun aktivasyonu (118).

Tip 1 Fimbria

ExPEC türlerinin çoğunda bulunan bir yüzey organelidir ve üroepitelde bulunan mannoz içeren reseptörlere adezyonu sağlayarak enfeksiyonun başlamasında son derece önemlidir (119). Tip 1 fimbria, fimE, fimA, fimI, fimC, fimF ve fimH olmak üzere kromozomda dokuz ayrı genden oluşan bir operon tarafından kodlanmaktadır. Üroepitele adezyon özellikle Fim H adezin protein aracılığı ile gerçekleşir (118,120) (şekil-3).

Tip 1 fimbria yaygın sıklıkta ve alt üriner sistemde, P fimbria ise üst üriner sistem enfeksiyonlarında görülür (121).



Ragnarsdóttir B, et al. Nat. Rev. Urol. 2011; 8: 449–468

Şekil-4: P fimbria ve Tip1 fimbria için üroepitelyal reseptörler (118).

S Fimbria

S fimbria ilk olarak piyelonefritojenik *E. Coli*'nin nörominik asit (sialik asit) içeren yapılarını tanıyan ve onlara bağlanan bir grup fimbria olarak keşfedilmiştir. Sialil galaktosidlere bağlandığı için reseptör spesifitesine dayalı olarak “S fimbria” adını almıştır (113). S fimbria fibrilleri üç minor alt unite SfaG , SfaH, SfaS ve bir ana alt unite olarak SfaA’ dan oluşmaktadır. S fimbria’ nın insan alt üriner sistem ve böbreklerde bulunan epitelyal ve endotelyal hücrelere spesifik olarak bağlandığı gösterilmiştir (113,114).

F1C Fimbria

Yapısı tip 1 fimbria'ya benzer. Mesane ve böbrek endotelial hücrelerinin yanısıra böbreğin distal tübüleri üzerinde bulunan b-GalNac1, 4b-Gal rezidülerine bağlanarak idrar yolu enfeksiyonunun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. F1C fimbria, altı genden oluşan foc gen kümesi tarafından kodlanmaktadır (113).

Afimbrial Adezinler

E. coli türlerinin %10'nun fimbrial bir yapıya sahip olmaksızın D-mannozun varlığında insan eritrositlerini aglutine ettiği ve üroepitel hücrelere yapıştığı görülmüş ve bu şekilde afimbrial adezinlerin varlığı ortaya çıkmıştır. AfaE-1 adezin gen kümesi afaA, afaE, afaD, afaB ve afaC olmak üzere beş genden meydana gelmektedir (122).

Toksinler

Hemolizin

Hemolizinler, eritrositleri lizise uğratan sitotoksik proteinlerdir. *E. coli*' ler çeşitli tipte hemolizin üretirler. Bunlar; alfa hemolizin, beta hemolizin, gama hemolizin ve enterohemolizindir (123). Bunların içerisinde α -hemolizin çeşitli ekstraintestinal enfeksiyonların en önemli virülans faktörüdür (102). Hly operonu tarafından kodlanmaktadır (110,124). LPS ile kompleks oluşturarak CD14/LPS bağlayan protein aracılığıyla konak hücrelerle bağlantı kurar. Daha sonra, üroepitel hücrelerinin hücre membranlarının içine yerleşerek, membranda porlar oluşturur ve yüksek konsantrasyona ulaştığında hücre ölümüne neden olarak membranı geçirgen hale getirir. Düşük konsantrasyonlarda ise, hemolizin hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun salınımına yönelik değişiklik meydana gelmesini indükleyerek konak hücrede sinyal transdüksiyon

mekanizmalarını etkilemekte ve bu kalsiyum miktarındaki değişiklik sitokin salınımını baskılamaktadır (114,125,126).

Sitotoksik Nekrotizan Faktör 1

Konak hücrenin nekrozisine neden olan protein yapıda bir toksindir. Cnf genleri tarafından kodlanan Sitotoksik nekrotizan faktör 1 ve 2 ekstraintestinal patojenik *E.coli* ve intestinal patojenik *E.coli* tarafından üretilmekte ve ökaryotik hücrelerin ölümüne neden olmaktadır (127,128). CNF' in pyelonefrit sırasındaki invazyon sürecindeki rolü hala tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte in vitro çalışmalar ile CNF' in epitel hücrelerine polimorfonükleer lökositlerin yapışkanlığını arttırdığı, transmigrasyonunu bozduğu ve İYE' nin karakteristik epitel hücrelerindeki zarara katkı sağlayan oksidatif patlamaya neden olduğu gösterilmiştir. Böylelikle, CNF 1 mesane epitel hücrelerinin ölümüne katkıda bulunmak sureti ile mesane epitel hücrelerinin dökülmesini uyararak bakterilerin daha derinlerdeki dokulara erişimini kolaylaştırabilmektedir (102,114,124).

Sideroforlar

E.coli demiri, oksijen taşınması ve depolanmasında, DNA sentezinde, elektron taşınmasında ve peroksidlerin metabolizmasında kullanmaktadır. *E.coli* konaktan ihtiyacı olan demiri enterobaktin, aerobaktin ve bakteriosin gibi sideroforlar aracılığıyla alabilmekte ve bakteriyel sitozolde depolayabilmektedir (129). Aerobaktin pyelonefrit ve sistitle ilişkili *E.coli* suşlarında gösterilmiştir (130).

İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNDA TANI VE KLİNİK BULGULAR

KLİNİK

İYE, çocuklarda asemptomatik bakteriüriden semptomatik komplike piyelonefrite kadar oldukça geniş bir spektrum gösterir. Bu nedenle ileride ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından, hastanın klinik değerlendirilmesinin doğru

yapılması önem arz etmektedir (3,32,131). Hastaların klinik özellikleri yaş, cins ve düşünülen anatomik ya da nörolojik bozukluklara göre değişmektedir (3,132).

Yenidoğan ve üç ay altındaki bebekler genellikle huzursuzluk, emmeme, kusma, kilo alamama, uzamış sarılık, ishal, karın şişliği veya santral sinir sistemi ile ilgili belirtiler gibi nonspesifik semptomlarla gelebileceği gibi sepsis ve şok tablosu ile de başvurabilir. Sekiz haftanın altında asemptomatik ikteri olan bebekler İYE açısından araştırılmalıdır (5).

Ateş, yenidoğan dönemi dışında 1-12 ay arası bebeklerin tümünde İYE için tek bulgu olabilir. Ayrıca, sebebi açıklanamayan ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) nedeni ile başvuran çocuklarda da en geç 24 saat içinde idrar analizi yapılmalıdır (133). İki yaşından küçük ateşli kız ve erkek çocuklar için farklı risk faktörleri tanımlanmıştır. Buna göre, kızlardaki risk faktörleri; beyaz ırk, <12 ay yaş, $\geq 39^{\circ}\text{C}$ vücut ısısı, ≥ 2 gün süren ateş ve başka bir enfeksiyon odağı yokluğu olup, ikiden fazla faktör varlığında İYE riski $>2\%$ 'dir. Erkeklerdeki risk faktörleri ise siyah olmayan ırk, $\geq 39^{\circ}\text{C}$ vücut ısısı, ≥ 24 saat süren ateş ve başka bir enfeksiyon odağı yokluğudur. Sünnetsiz erkek çocuklarda İYE sıklığı bu faktörlerin hiç biri olmasa da $>2\%$ iken, sünnetli erkek çocuklarda ancak ikiden fazla faktör varlığında risk 2% 'nin üzerine çıkmaktadır (134). Bundan ötürü açıklanamayan yüksek ateşin varlığında idrar kültürünün alınması şarttır (135).

İYE'nin iki yaşın altındaki çocuklarda en sık bulguları ateş, kusma, iştahsızlık ve büyüme geriliğidir. Karın ağrısı ve ateş 2-5 yaş arasında sıktır. 5 yaşın üzerindeki çocuklarda sık ve ani idrara çıkma ihtiyacı, dizüri, karın ağrısı, bel ağrısı, yan ağrısı, bulantı, kusma, kötü kokulu idrar, idrar kaçırma, sekonder enürezis, konstipasyon, ateş, kostavertebral bölgede hassasiyetle karşılaşılabilmektedir. İYE adolesan kız çocuklarında sıklıkla dizüri ile beraberdir. Dizürisi olan çocukların 20% 'inde İYE vardır. Dizüri, sık idrara çıkma ve inkontinans gibi belirtiler İYE dışında vulvitis, üretritis disfonksiyonel işeme bozuklukları gibi durumlarda da görülür (4).

İYE lokalizasyonu (sistit ve pyelonefrit ayırımı) hastanın tedavi şekli, tedavi süresi ve yapılacak araştırmalar için önemli olup, çeşitli klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına dayanır. Pyelonefrit ateş, yan ağrısı, bulantı, kusma gibi yakınmalar ile

karakterize iken sistit daha ziyade işeme semptomları (dizüri, pollaküri, inkontinans gibi) ile ilişkilidir. Laboratuar testleri arasında pyelonefriti düşündüren bulgular arasında idrar konsantrasyon kapasitesinde bozulma ve akut faz yanıtında artış (eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein artışı) bulunmaktadır (5). Bununla birlikte CRP'nin tek başına pyelonefrit ve sistit ayırımı için kullanılmaması önerilmiştir (133). Yakın zamanlarda prokalsitonin düzeyinde artışın ateşli İYE ile başvuran çocukta pyelonefriti öngörme gücünün yüksek olduğu ifade edilmiştir (5). Görüntüleme yöntemleri arasında akut pyelonefriti belirleme bakımından ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmakla birlikte, rutin uygulamada pyelonefrit tanısı koymak için sintigrafinin yeri yoktur. Ancak, İYE tanısının doğrulanması veya dışlanması önemli olduğu durumlarda (İYE düşünülen, ancak uygun kültür alınmadan antibiyoterapi başlanan ateşli olgular gibi) yeri olabilir (5,133).

İYE asemptomatik olarak da görülebilir. Asemptomatik bakteriüri, üriner sistem ile klinik bulguları olmamasına rağmen steril bir şekilde alınan idrarda kaydedeğer sayıda mikroorganizma olmasıdır (136).

TANI

Tanı öykü, fizik muayene ve laboratuar tetkikleri sonucunda konulur.

Öykü

Tanı iyi bir değerlendirme, dikkatli bir öykü alınması ile başlar. Mesanenin tam boşalması önemli rol oynadığından altta yatan işeme disfonksiyonunu saptayabilmek için dikkatli bir miksiyon ve defekasyon hikayesi alınmalıdır. İşeme disfonksiyonu için sık idrara çıkma, idrara zor yetişme, idrarı uzun süre tutma, idrar akım şekli, inkontinans, çömelme gibi inkontinans önleme manevraları, defekasyon alışkanlıkları için konstipasyon ve enkoprezis sorgulanmalıdır (137). Mutlaka iyi bir aile öyküsü alınmalıdır. İYE hikayesi olan bir hastada VUR riski, kardeşlerde VUR varlığında % 26.5–33, anne ve babada VUR varlığında % 66'dır (138).

Fizik Muayene

Abdominal palpasyonla mesane distansiyonu, palpabl ve hassas böbrekler, abdominal kitle ve fekalom saptanabilir. Hikayede işeme disfonksiyonu, konstipasyon ve enkoprezis mevcutsa nörolojik muayene ile perineal duyu ile alt ekstremitte refleksleri değerlendirilir. Lumbosakral orta hat muayenesi ile spinal anormallikler, cilt anormallikleri ve sakral gamze, lokal kıllanma artışı araştırılmalı, şiddetli konstipasyon ve enkoprezis olanlarda rektal muayene yapılmalıdır. Rektal muayenede kitle saptanması ya da sfinkter tonusunda azalma nörojenik mesaneye işaret edebilir. Dış genitalyanın muayenesi ile erkeklerde meatal stenoz ve fimozis, kızlarda labial adezyon ve vulvovajinit gibi perineal kolonizasyona yol açan faktörler araştırılmalıdır. Ağırlık ve boy persantilleri değerlendirilmeli ve tansiyon arteriyel ölçümleri yapılmalıdır (139).

İdrar Analizi

İYE düşünülen çocukta idrar analizi ve kültür için temiz orta akım idrarı elde edilmesi esastır (133). Ancak, işeme kontrolünü kazanamamış küçük çocuklarda bu şekilde idrar elde etme mümkün olmadığından, eğer hastanın kliniği hemen antibiyotik tedavisi başlanmasını gerektiriyor ise mesane kateterizasyonu veya suprapubik aspirasyon ile idrar alınmalıdır. Hastanın kliniği hemen antibiyotik başlanmasını gerektirecek kadar ağır değil ise idrar toplama torbası ile elde edilen idrar analiz edilmeli, İYE düşündüren bulgular var ise (pozitif lökosit esteraz veya nitrit testi, veya idrar sedimentinde lökosit veya bakteri varlığı) kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile idrar alınarak kültüre gönderilmelidir (134).

İYE tanısının kesinleşmesi için hem idrar analizi enfeksiyonu desteklemeli (piyüri ve/veya bakteriüri), hem de kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile elde edilen idrar kültüründe en az 50.000 cfu/mL düzeyinde bir üropatojen üremelidir. İdrar analizi torba idrarında bile yapılabilir ancak örneğin taze olması gerekir (oda sıcaklığında <1 saat, buzdolabında <4 saat). İdrar analizi kültürün yerini alamaz, ancak kültür sonuçları en az 24 saat beklemeyi gerektirdiğinden erken tedavi gerektiren durumlarda yönlendirici olabilir.

Biyokimyasal analizlerde lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği veya mikroskopik incelemede lökosit veya bakteri varlığı en güvenilir göstergelerdir (Tablo-1) (134).

Kültür pozitifliği için eşik değerin eskiden tanımlanan 100.000 cfu/mL'den 50.000 cfu/mL'ye düşürülmesi hassasiyeti arttırmakta, ancak özgüllüğü düşürmektedir. Bununla birlikte, gerçek İYE tanısı kültür pozitifliği yanında piyüri varlığını da gerektirdiğinden, sadece kültür pozitif olan çocuklar asemptomatik İYE olarak kabul edilmelidirler. Eğer laboratuvar sonuçları 10.000 ila 100.000 cfu/mL arasında bildiriyorsa, idrar analiz sonuçları ve üreyen organizmanın bilinen bir üropatojen olup olmaması dikkate alınmalıdır (134).

Tablo 1: İdrar analizinin kültüre göre duyarlılık ve özgüllüğü (2)

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
• Lökosit esteraz pozitifliği	83	78
• Nitrit pozitifliği	53	98
• Lökosit esteraz veya nitrit pozitifliği	93	72
• Mikroskopta lökosit varlığı	73	81
• Mikroskopta bakteri varlığı	81	83
• LE, nitrit veya mikroskopi pozitifliği	99.8	70

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

İYE tanısı konan çocuklarda predispozan nedenlerin açığa çıkarılması için çeşitli görüntüleme yöntemleri uygulanmaktadır. Obstrüktif üropati veya böbrek taş hastalığı için ultrasonografi (USG), VUR için voiding sistoüretrografi (VCUG) ve renal inflamasyon/skar için ^{99m}Tc-DMSA sintigrafisi önerilen görüntüleme yöntemleridir. Ancak, bu testlerin hem invazif olması hem de ciddi bir ekonomik yük oluşturması nedeni ile son yıllarda hangi hastalara uygulanmaları gerektiği konusunda yeni rehberler

yayınlanmıştır. Buna göre, akut enfeksiyon döneminde USG sadece atipik İYE (ağır hastalık, zayıf idrar akımı, abdominal ya da mesanede kitle, kreatinin artışı, septisemi, antibiyoterapiye 48 saat içinde yanıtızlık, E. coli dışı ajanlar ile enfeksiyon) tanısı alan hastalarda obstrüksiyon gibi olası yapısal anomalileri belirlemek için önerilmektedir. Ateşli İYE tedavi edildikten sonra elektif koşullarda USG ise sadece 6 aydan küçük çocuklar için önerilmiştir (133). Bununla birlikte, Amerikan Pediatri Akademisi rehberinde ise 2 yaş altındaki ateşli İYE saptanan tüm çocuklarda USG yapılması önerilmektedir (5). Alt üriner sistem enfeksiyonu düşünülen çocuklarda USG ancak tekrarlayan İYE söz konusu ise düşünülmelidir (133). Ateşli İYE sonrası renal parankimal skar varlığını göstermek için, enfeksiyondan 4-6 ay sonra 99mTc-DMSA sintigrafisi yapılabilir. Ancak, bu tetkik de sadece atipik veya tekrarlayan İYE kriterlerini taşıyan hastalara önerilmiştir (133).

Yakın zamanlara kadar İYE'ye predispozisyon yaratan önde gelen nedenlerden biri olarak görülen VUR'un saptanmasının ve tedavi edilmesinin önemi, son 10 yıl içindeki randomize prospektif çalışma sonuçlarının ortaya çıkması ile azalmıştır. İngiliz rehberinde VCUG 6 aydan küçük çocuklarda atipik veya tekrarlayan İYE varlığında; 6 ay-3 yaş arası çocuklarda USG' de üriner sistem dilatasyonu, zayıf idrar akımı, *E.coli* dışı ajanlar ile enfeksiyon ve ailede VUR öyküsü varlığında önerilmekte, 3 yaş üstünde ise hiç önerilmemektedir (133). Amerikan Pediatri Akademisi rehberinde ise 2 yaş altındaki ateşli İYE saptanan çocuklarda ancak USG hidronefroz ve renal skar gibi obstrüksiyon veya VUR' u düşündüren bulgular gösteriyor ise VCUG istenmesi önerilmiştir (134)

Ultrasonografi (USG)

Bu yöntem noninvazif, radyasyon içermemesi, ucuz ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile ilk basamak olarak kullanılan görüntüleme metodudur. USG böbrek büyüklükleri, ekojenitesi, parankim kalınlıkları, konturları, üreteral dilatasyon ve duplikasyon, renal pelvis genişliği, mesane kapasitesi, mesane duvar kalınlığı, residü idrar, obstruktif anomaliler ve taşlar hakkında bilgi verir (137). Akut piyelonefritte USG'de genişlemiş böbrekler ve ekojenite artışı görülür. Reflüsü olan hastaların %40'u

USG'de bulgu verir (140). Normal bir USG obstrüksiyon başta olmak üzere birçok anormalliği ekarte edebilir (141).

Voiding sistoüretrografi (VCUG)

Bu yöntem VUR tanısında altın standarttır (5). Enürezis, travma, posterior üretral valv, üretral polipler, ureterosel, ureterin üretra içine ektopik açılımı, rektoüriner fistül, interseks anormallikleri, nörojen mesane, mesane divertikülü ve üretral strüktürlerin saptanmasında kullanılır. İnvaziv olması ve yüksek doz radyasyon verilmesi dezavantajlarından dolayıdır. VSUG uygulanırken, mesanenin kateterizasyonu ve kontrast madde ile doldurulması şarttır. Miksiyon sırasında mesane ile üretra anatomisi, mesaneden ureterlere reflü ve intrarenal reflü olup olmadığı bu teknikte saptanır. Çocuk hastaların %40'ında tespit edilen VUR, VCUG'nin en sık bulgusudur (142).

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren tüm erkek çocuklar, 5 yaş altındaki kız çocuklar, 5 yaş üstü febril İYE veya rekürren İYE olan kız çocuklar, USG sonucu anormal olan kız çocuklara mutlaka yapılmalıdır.

İYE esnasında enfeksiyonun üst üriner sisteme taşınması riski ve enflamasyona bağlı ortaya çıkabilecek sekonder VUR oluşma riski nedeniyle akut dönemde görüntüleme yapılmamalıdır. Şikayetler kaybolduğunda, kontrol idrar kültürü negatif ise VCUG çekilebilir. Enfeksiyondan sonra ise genellikle 4-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Bir diğer yan etkisi kateterizasyona bağlı enfeksiyonlardır (143).

Teknisyum 99m Dimerkaptto Süksinik Asit (DMSA) Sintigrafisi

Sintigrafik görüntüleme tekniklerinden biri olan Teknisyum-99m ile işaretlenmiş dimerkaptto süksinik asit böbrek sintigrafisi, çocuklarda ve bebeklerde üriner traktusu görüntülemek amacıyla yaygın olarak kullanılır (144). Böbreğin korteksini en iyi değerlendiren ajan olmasına rağmen tubular fonksiyonları değerlendiremez (145). Görüntüleme yöntemleri arasında akut piyelonefrit ve renal skarları tespit etmede en hassas tekniktir (144). Akut piyelonefritte duyarlılığı %87, özgüllüğü %100'dür (146). Akut piyelonefritte DMSA' da radyoizotopik maddenin parankim aracılığıyla

tutulunda fokal veya diffüz azalma olur ancak renal parankim volum kaybı olmaz (145). Renal skarda ise renal kortekste volum kaybı da olaya eklenir (137,147,148). Akut safhada oluşan hasarlanmanın 3-6 ay sonra yapılan sintigrafilerde %50 oranında kaybolduğu saptanmıştır (137).

DMSA böbreklerin konumu, yeri, boyutu ve renal skar mevcuyetinin olup olmadığını tespit etmede kullanılır. Bunun dışında USG ile saptanamayan yerleşim anormalliği olan böbrek, multikistik displastik böbrek ve diğer doğumsal anormallikleri görüntüleme kullanılır (149).

Teknisyum-99m merkaptto asetil triglisin (Tc-99m MAG3) sintigrafisi

Tc-99m MAG3, böbreklerin tubuler fonksiyonlarını göstermede kullanılır. Tc-99m MAG3 sintigrafisi diüretikli veya diüretiksiz olarak böbrek akım ve işlev bozukluğunu tespit etmede kullanılır. Bu görüntüleme yönteminde tıkalı idrar yollarında böbrek fonksiyon ve idrar akımını değerlendirmek amacıyla intravenöz diüretik ile beraber kullanılır. Böbrekten radyoaktif ajanın yetersiz atıldığı hallerde herhangi bir obstrüksiyon durumunu tespit etmek için 0 ya da 20. dakikada 1mg/kg furosemid intravenöz olarak verilir ve 20 dakika takip edilir. Eğer tıkanıklık varsa diüretiğe yanıt alınmaz. Genişleme varsa ilk 10 dakikada istenen miktarda akım elde edilecektir. Sıklıkla diüretikler mesanenin 10 dakikada boşalmasını sağlar (150, 151).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı polikliniği ve servisinde 2015-2017 yılları arasında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların verileri poliklinik dosyalarından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bir yılda iki ya da daha fazla pyelonefrit atağı, bir pyelonefrit atağı ile birlikte iki veya daha fazla sistit atağı ya da üç ve üçten fazla geçirilmiş sistit atağı idrar kültürü ile kanıtlanmış, üriner USG, VCUG , DMSA sintigrafileri çekilmiş 0-16 yaş arası toplam 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Radyolojik bulgularına göre hastalar vezikoüreteral reflusu olan ve renal skar gelişmiş 32 hasta, vezikoüreteral reflusu olmayan ancak renal skar gelişmiş 32 hasta ve vezikoüreteral reflusu olmayan renal skar gelişmemiş 32 hasta olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Herhangi bir kronik, sistemik hastalığı olan, vezikoüreteral reflü dışında major ürogenital sistem anomalisi olan, anorektal malformasyonu olan, nörolojik ve obstruktif anomalisi olan, radyolojik görüntüleme yapılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu olarak ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başka nedenlerle başvuran, herhangi bir kronik, sistemik hastalığı olmayan, İYE geçirmemiş olan, muayene sırasında herhangi bir hastalığı bulunmayan, yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubu ile benzer, 0-16 yaş arası 32 sağlıklı çocuk alındı.

Çalışmaya alınan tüm çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onam formu imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan önce hastane girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan (16/01/2018 tarih, 02 sayılı karar) onay alındı.

Çalışmaya alınan hastaların dosyaları ve PAU Tıp Fakültesi Hastanesi probel sisteminde kayıtlı bilgileri geriye dönük değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, takip süreleri, 1 yıl içerisinde İYE geçirme sıklığı, geçirilen enfeksiyonun lokalizasyonu (üst/ alt üriner sistem) eşlik eden işeme disfonksiyonu, kabızlık, enkoprezis gibi risk faktörlerinin varlığı, profilaktik antibiyotik ve probiyotik kullanımı, varsa ne kadar süredir kullanıldığı, radyolojik ve sintigrafik görüntüleme (USG, DMSA, VCUG) bulguları daha önce basılmış ve üzerinde hastanın demografik bilgilerinin de bulunduğu formlara kaydedildi. Hastalara ait USG bulguları normal ve anormal olarak değerlendirilerek kaydedildi. Anormal USG bulgusu olarak sadece hidronefroz kabul edildi. İYE risk faktörü olan üriner sistem taşları, nörojen mesane, ureter duplikasyonu, ektopik ureter, posterior üretral valv, uretra darlığı, ureteropelvik bileşke darlığı gibi USG bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. DMSA sintigrafisinde renal

parankimal skar olup olmaması ve hipoaktif alan varlığı kaydedildi. VCUG görüntülerine göre VUR varlığı ve yokluğu kaydedildi. Saptanan VUR derecelerine göre hastalar hafif VUR (grade 1-2 VUR), orta VUR (grade 3 VUR), ağır VUR (grade 4-5 VUR) olarak sınıflandırıldı.

Hastalar radyolojik ve sintigrafik görüntüleme bulgularına göre 3 çalışma grubuna ayrıldı .

1. grup : VUR - , renal skar -
2. grup : VUR - , renal skar +
3. grup : VUR + , renal skar +

Kontrol grubu hastalarının yaş ve cinsiyetleri, son 1 ay içerisinde antibiyotik ve probiyotik kullanımı sorgulanarak daha önce basılmış ve üzerinde hastanın demografik bilgilerinin de bulunduğu formlara kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundan, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013 tarihli El Kitabı ve Test Rehberi doğrultusunda BTR marka steril stuart besiyerli transport swable rektal sfinkterden 2-3 cm içeri girilerek rotasyon yapılarak, swablerde gözle görülebilir fekal numune olacak şekilde rektal sürüntü örneği alındı. Örnekler bekletilmeden Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı' na ulaştırıldı. Burada steril salin solüsyonu ile muamele edilen rektal swabler dilue hale getirilerek EMB ve kanlı agara ekim yapıldı. 24-48 saat 37 derecede inkubasyon sonrası izole edilen *E.coli* izolatlarından DNA izolasyonu gerçekleştirildi.

DNA İZOLASYONU

DNA izolasyonu, *High Pure PCR Template Preparation (Roche-Germany)* 11796828001 seri nolu kit ile aşağıda belirtilen şekilde yapıldı.

- Liyofilize haldeki *Proteinase K* 4,5 ml distile su eklenerek alikotlandı.

- *Inhibitor Removal Buffer* 20 ml etanol eklenerek hazırlandı.
- *Wash Buffer*, 80ml etanol eklenerek hazırlandı.

İzolasyon Basamakları

1,5 ml'lik ependorf tüplere 400 µl Lysis Buffer konularak içerisine steril bir öze dolusu bakteri ilave edildi. Tüpler vortexlenerek 8000x g de 5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında süpernatant atılarak pellet üzerine 200 µl Lysis Buffer eklendi. Üzerlerine 200 µl Binding Buffer ve 40 µl Proteinase K eklenerek iyice mix edildi. 10 dk. 72 °C' de inkübasyona bırakıldı. Daha sonra her tüpe 100 µl izopropanol eklendi ve pipetle mix edildi. Böylelikle DNA'ların çökmesi sağlandı.

Örnek sayısı kadar collection tüp çıkartıldı ve her birine filtre tüp yerleştirildi. Hazırlanan bu karışım filtre tüplere aktarıldı. 8000x g de 1 dk. santrifüj edildi. Collection tüpler atıldı ve filtreli tüpler yeni collectionlara alındı. Her tüpe 500 µl *Inhibitor Removal Buffer* eklendi. 8000x g de 1 dk. santrifüj edildi. Collection tüpler atıldı ve filtreli tüpler yeni collectionlara alındı. Her tüpe 500 µl *Wash Buffer* eklendi. 8000x g de 1 dk. santrifüj edildi. Collection tüpler atıldı ve filtreli tüpler yeni collectionlara alındı. Her tüpe 500 µl *Wash Buffer* eklendi. 8000x g de 1 dk. santrifüj edildi. Collectionlardaki sıvı döküldü ve tekrar 13000x g de 10 saniye spin yapıldı. Collection tüpler atıldı ve filtreli tüpler 1,5 ml' lik ependorflara alındı.

Elution Buffer, çalışmaya başlanmadan önce 72 °C' de bekletildi. Her tüpe önceden ependorflara bölünerek hazırlanmış ve 72 °C' de bekleyen *Elution Buffer*' dan 200 µl eklendi. *Elution Buffer*, filtredeki özel camsı yüzeye bağlanmış olan DNA' yı filtreden ayırarak ependorf tüpte toplamamızı sağlar. Karışım 8000x g de 1 dk. santrifüj yapıldı. Filtreli tüpler atıldı ve DNA' lar ependorflara toplanmış oldu.

Elde edilen DNA örnekleri bu şekilde -20 °C' de saklanabilecek hale geldi. Hazırlanan DNA örnekleri çalışma süresince -20 °C' de muhafaza edildi.

DNA konsantrasyonlarının belirlenmesi

İzole edilmiş olan DNA'ların konsantrasyonları NANODROP cihazı ile spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü. Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflıkları 260 ve 280 nm dalga boylarındaki absorbanlarının ölçülmesiyle belirlendi.

PRİMER DİZAYNI

E.coli virülans genlerini saptamak için kullanılacak olan primerler, NCBI ve ENSEMBLE gen bankaları kullanılarak spesifik olarak dizayn edildi. Elde edilen primerlerin spesifikliği, BLAST programı ile kontrol edildi.

Primerler İçin Optimizasyon

İlk olarak primerlere, yanında gelen kullanım kılavuzlarında belirtilen 100 µM için gerekli su miktarı eklenerek 100 µM' a (yani 100 pmol/µl'ye) sulandırıldı. Sulandırılan primerlerden her parametre için aşağıda belirtilen ara stoklar oluşturularak PCR analizi için hazır hale getirildi.

Primer ara stok hazırlanışı

Forward ve Reverse primerlerden 10 µM ara stok oluşturuldu. Bunun için 100 µM'lık ana stoktan 10 µl alınarak üzerine 90 µl su eklendi. Ara stoklar hazırlanırken $M1 \cdot V1 = M2 \cdot V2$ klasik formülü kullanıldı.

Primerler

Çalışmada kullanılan primerler tablo 2' de gösterilmiştir (152).

Tablo 2 : Çalışmada kullanılan Primerler (152)

Virülens Faktör	Gen ismi	Primer Adı	Primer Dizisi	Çoğaltılan Bölge (bp)
Type 1 fimbriae	fimH	fimH-f	AACAGCGATGATTTCCAGTTTGTGTG	465
		fimH-r	ATTGCGTACCAGCATTAGCAATGTCC	
P fimbriae	papC	pap1	GACGGCTGTACTGCAGGGTGTGGCG	328
		pap2	ATATCCTTTCTGCAGGGATGCAATA	
S and FIC fimbriae	sfa/focDE ^h region	Sfa1	CTCCGGAGAACTGGGTGCATCTTAC	410
		Sfa2	CGGAGGAGTAATTACAAACCTGGCA	
Afa adhesins	afaC ^c	afa-f	CGGCTTTTCTGCTGAACTGGCAGGC	672
		afa-r	CCGTCAGCCCCACGGCAGACC	
Hemolysin	hlyCA region	hly s	AGATTCTGGGCATGTATCCT	556
		hly as	TTGCTTTGCAGACTGTAGTGT	
Cytotoxic necrotizing factor	Cnf	Cnf s	TTATATAGTCGTCAAGATGGA	693
		Cnf as	CACTAAGCTTTACAATATTGA	
Aerobactin	iucC	aer s	AAACCTGGCTTACGCAACTGTC	269
		aer as	ACCCGTCTGCAAATCATGGAT	

PCR

DNA örnekleri, belirtilen gen bölgeleri için dizayn edilen primerler ile FastStart High Fidelity PCR System, dNTPack (Roche) kit kullanılarak Thermal Cycler cihazı ile çalışılmıştır.

Tablo 3: Kullanılan Reaksiyon karışımı

Bileşenler (Tek Reaksiyon İçin)	Hacim
Water	17,25 µl
FastStart High Fidelity Reaction Buffer (10x-with 18 mM MgCl ₂)	2,5 µl
PCR Grade Nucleotide Mix (10mM)	0,5 µl
DMSO	0,5 µl
Forward Primer (ara stok 10 µM)	0,5 µl
Reverse Primer (ara stok 10 µM)	0,5 µl
FastStart High Fidelity Enzyme Blend (5U/µl)	0,25 µl
	+
DNA örneği	3 µl
TOPLAM HACİM	25 µl

Son hacim 25 µl olacak şekilde hazırlanan 0,2 µl' lik pcr tüpleri, Thermal Cycler cihazına yerleştirildikten sonra aşağıda belirtilen cihaz programı ile reaksiyon gerçekleştirildi.

Tablo 4 : Thermal Cycler cihaz protokolü

Program Adı	Initial Denaturation	Amplification			Final Elongation	Cooling
		Denatürasyon	Bağlanma	Uzama		
Döngü Sayısı	1	35			1	1
Hedef Sıcaklık [°C]	94	94	65*	72	72	4
Süre	10 dakika	2 dakika	30 saniye	1 dakika	7 dakika	Unlimited Time

*Cnf primeri için bağlanma sıcaklığı: 51°C, hlyCA ve iucC/aer primerleri için bağlanma sıcaklığı: 55°C

*fimH, papC, sfa/focDE^h, afaC^c primerleri için bağlanma sıcaklığı 65°C

AGARUZ JEL ELEKTROFOREZİ

PCR analizi sonunda, PCR örneklerinde bant oluşumunu gözlemek için Agaroz jel elektroforezi yapıldı. Yürütme sonucunda jel, UV Translimünatör ile görüntülendi.

Tampon çözelti hazırlama

50X TAE ana stok tampon çözülden 1X hazırlarken; alınan 20 ml 50X ana Stok üzerine 980 ml saf su eklendi.

%1,4'lük Agaroz Jel Elektroforezi Basamakları

1) %1,4'lük jel hazırlamak için Erlenmayer içerisine 1,4 gr agaroz tartılarak üzerine 1X TAE tampon çözelti eklendi. Hazırlanan karışım mikrodalga fırında ısıtıldı. Ardından kısa süreli soğumaya bırakıldı.

2) Hafif soğuyan agaroz içine 1 µl GelRed safe boya eklenerek karıştırıldı. Bu aşamada eklenen boya, UV ışık altında floresans etki göstererek çalışılan molekülün jel üzerindeki yerinin görünmesini sağlar. Etidyum bromür, güçlü bir kanserojen ve toksik olduğundan alternatif olan GelRed saf boya kullanıldı. Hazırlanan agaroz, taracları yerleştirilmiş jel tankına dökülerek oda sıcaklığında donmaya bırakıldı. Donduktan sonra yürütme kabına yerleştirildi.

3) Elektroforez haznesini doldurmak için 1X TAE Tampon çözelti kullanıldı. Jel tamamen katılaştıktan sonra bantlar dikkatlice çıkarılarak jel tankına yerleştirildi. Tampon çözeltinin, jelin üst seviyesinde kalacak şekilde olmasına dikkat edildi. Ardından jelde yer alan tarak çıkarıldı.

4) PCR ürünleri için yükleme örnekleri ve marker hazırlanması aşağıda belirtildiği gibi yapıldı. Kullanılan yükleme boyasının görevi; örnek yoğunluğunu artırarak DNA'nın kuyuya düzgün bir şekilde yayılmasını sağlamak ve örneği renklendirerek yükleme işlemini kolaylaştırmaktır.

Örnek		Marker
6x Yükleme Boyası	1 µl	100 bp DNA Ladder
6 µl		
<u>PCR ürünü örneği</u>	<u>5 µl</u>	
Toplam	6 µl	

- 5) Jel haznesinin kapağı kapatılarak 100 V 'da 70 dakika yürütme sağlandı.
- 6) Yürütme sonunda akım kapatıldı ve jel görüntülenmek üzere UV ışık altına yerleştirildi.

ANALİZ

Çalışılan gen bölgelerine ait spesifik primerlerle oluşturulan PCR analizi sonrasında elde edilmesi beklenen PCR ürünü büyüklüğü jel üzerinde marker hizasında tek bant olarak görüldüğünde, hedef genin o örnekte yer alıp amplifiye edildiği sonucuna varıldı.

Jel üzerinde herhangi bir bant görülmediğinde ise hedef gen için amplifikasyon gerçekleşmediği için o genin çalışılan örnek DNA' sında yer almadığı sonucuna varıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda, yapılmış olan benzer çalışma olmadığından ve pilot çalışma yapılma imkanı olmadığından dolayı varsayımsal olarak beklentiler yönünde yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 128 kişi (hasta+kontrol) alındığında (her grup için 32 kişi) %95 güvenle %80 güç elde edilebileceği hesaplandı. Çalışmaya toplamda 96 tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanılı hasta (vezikoüreteral reflusu olan ve renal skar gelişmiş 32 hasta, vezikoüreteral reflusu olmayan ancak renal skar gelişmiş 32 hasta ve vezikoüreteral reflusu olmayan renal skar gelişmemiş 32 hasta) ve 32 sağlıklı çocuk alındı.

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. İstatistiksel analizler için “SPSS for Windows version 21” paket programı kullanıldı ve $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

BULGULAR

Çalışmamızda, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı polikliniği ve servisinde 2015-2017 yılları arasında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen, radyolojik olarak VUR ve renal parankim skar varlığı ya da yokluğu saptanmış toplam 96 hasta ve sağlıklı 32 kontrol hastasının rektal sürüntü örnekleri alınarak kolon flora elemanı olan ve İYE' de en sık izole edilen E.Coli' nin virulans faktörlerinin varlığı araştırıldı.

Çalışma hastaları radyolojik ve sintigrafik görüntüleme bulgularına göre 3 alt gruba ayrıldı.

1. grup : VUR - , renal skar - (32 hasta)
2. grup : VUR - , renal skar + (32 hasta)
3. grup : VUR + , renal skar + (32 hasta)

Çalışma grubunun yaş ortalaması $7,0\pm 4,2$ yıl, kontrol grubunun ise $6,4\pm 3,8$ yıl idi. Çalışma grubundaki hastaların %85,4' ü kız, %14,6' ı erkek iken (K/E:82/14), kontrol grubunun %84,4' ü kız, %15,6' si erkek (K/E:27/5) idi. Kız hastaların sayısının erkek hastalardan fazla olduğu görüldü. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo-5: Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet parametrelerine ait verileri

	Hasta n:96	Kontrol n:32	P
Yaş (yıl)	7,0±4,2	6,4±3,8	>0,05
Cinsiyet (K/E)	82/14	27/5	>0,05

Hastaların alt gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı değerlendirildi. Yaş ortalaması VUR ve renal skar olmayan alt grupta $6,5\pm 4,1$ yıl, VUR olmayıp renal skar olan alt grupta $7,9\pm 4,5$ yıl, hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda $6,7\pm 3,9$ yıl olarak bulundu. VUR ve renal skar olmayan alt grupta hastaların %96,9 (31)' i kız, %3,1 (1)' i erkek; VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %84,4 (27)' si kız, %15,6 (5)'i erkek; hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda %75,0 (24)' ü kız, %25,0 (8)' i erkek idi. Alt çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo-6).

Tablo 6: Çalışma alt gruplarına ait yaş ve cinsiyet dağılımı.

	vur- skar- n:32	vur- skar+ n:32	vur+ skar+ n:32	Toplam hasta n:96
Yaş (yıl)	6,5±4,1	7,9±4,5	6,7±3,9	7,0±4,2
Cinsiyet (K/E)	31/1	27/5	24/8	82/14

Hastaların Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde ortalama takip süreleri $33,05\pm 22,65$ ay idi. Takip süresinin çalışma alt gruplara göre dağılımı ise VUR ve renal skar olmayan alt grupta $26,71\pm 23,67$ ay, VUR olmayıp renal skar olan alt grupta $37,03\pm 23,04$ ay, hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda $35,40\pm 20,42$ ay olarak saptandı (Tablo-7).

Hastaların bir yıllık süreçte geçirdikleri ortalama İYE sıklığı $3,65 \pm 1,38$ / yıl (min :2 max:10) idi. İYE' nin çalışma alt gruplara göre dağılımı ise VUR ve renal skar olmayan alt grupta $3,68\pm 0,93$ / yıl, VUR olmayıp renal skar olan alt grupta $3,75\pm 1,72$ / yıl, hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda $3,53\pm 1,41$ / yıl olarak saptandı (Tablo-7).

Tablo 7: Çalışma alt gruplarına ait takip süresi, yıllık İYE sıklığı dağılımı

	vur- skar- n:32	vur- skar+ n:32	vur+skar+ n:32	Toplam hasta n:96
Takip süresi/ay	26,71±23,67	37,03±23,04	35,40±20,42	33,05±22,65
Yıllık İYE sıklığı	3,68±0,93	3,75±1,72	3,53±1,41	3,65 ±1.38

Takip süresi içinde, İYE lokalizasyonuna göre yapılan değerlendirmede ise %77,1 (74 hasta) oran ile hastaların en sık alt üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş olduğu saptandı. Üst üriner sistem enfeksiyon oranı %6,3 (6 hasta), hem üst hem alt üriner sistem enfeksiyonu oranı ise %16,7 (16 hasta) olarak saptandı. İYE lokalizasyonunun çalışma alt gruplarına göre dağılımı ise alt üriner sistem enfeksiyonu için , VUR ve renal skar olmayan alt grupta %90,6 (29 hasta), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %68,8 (22 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %71,9 (23 hasta) olarak saptandı. Üst üriner sistem enfeksiyonu oranı ise VUR ve renal skar olmayan alt grupta %0,0 (0 hasta) , VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %6,3 (2 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %12,5 (4 hasta) idi. . Hem alt hem üst üriner sistem enfeksiyonu oranı ise VUR ve renal skar olmayan alt grupta %9,4 (3 hasta), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %25,0 (8 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %15,6 (5 hasta) idi. Üst üriner sistem enfeksiyonu geçirme VUR ve renal skar olmayan grupta görülmezken, renal skarı olan iki hasta alt grubu ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,05) (Tablo-8).

Çalışma grubu hastaları işeme disfonksiyonu açısından sorgulandı. Hastaların 47 (%49,0)' sinde işeme disfonksiyonu saptanırken, 49 (%51) hastada saptanmadı. İşeme disfonksiyonu saptanan hastaların çalışma alt gruplarına göre dağılımı ise VUR ve renal skar olmayan alt grupta %46,9 (15 hasta), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %31,3 (10 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %68,8 (23

hasta) idi. Hem VUR hem renal skar olan alt grupta işeme disfonksiyonu daha yüksek oranda idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,01) (Tablo-9).

Tablo 8: Çalışma alt gruplarına ait İYE lokalizasyon dağılımı

	vur- skar- n:32	vur-skar+ n:32	vur+skar+ n:32	Toplam hasta n:96	P
Alt üriner sistem (%,n)	90,6 (29)	68,8 (22)	71,9(23)	77,1 (74)	0.05
Üst üriner sistem (%,n)	0,0 (0)	6,3 (2)	12,5 (4)	6,3 (6)	0.05*
Alt + üst üriner Sistem (%,n)	9,4 (3)	25,0 (8)	15,6 (5)	16,7 (16)	0.05

*vur – skar – / skar olan diğer 2 grup arasında p=0.05

Çalışma grubu hastaları kabızlık açısından değerlendirildiğinde hastaların 5 (%5,2) ' inde kabızlık saptanırken, 91 (%94,8)' inde kabızlık olmadığı görüldü. Çalışma alt gruplarında kabızlık görülme sıklığı ise VUR ve renal skar olmayan alt grupta %6,3 (2), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %3,1 (1 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %6,8 (2 hasta) idi. Alt çalışma grupları arasında kabızlık açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo-9).

Çalışma grubundaki hastaların 44 (%45,8)' i antibiyotik profilaksisi almaktayken 52 (%54,2) hastanın profilaksi almadığı görüldü. Çalışma alt gruplarında profilaktik antibiyotik kullanma oranı ise VUR ve renal skar olmayan alt grupta %40,6 (13 hasta), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %37,5 (12 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %59,4 (19 hasta) idi. Profilaktik antibiyotik kullanım süresi tüm hasta grubunda median 10 (min:1 max:60) ay idi. VUR ve renal skar olan

grupta profilaktik antibiyotik kullanımı daha yüksek oranda idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,02) (Tablo-10).

Kontrol grubu son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanımı açısından değerlendirildiğinde ise 7 (%21,9)' i hastanın ateş nedeni ile son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanmış olduğu, 25 (%78,1)' nin ise kullanmadığı görüldü.

Tablo 9: Çalışma grubunda işeme disfonksiyonu ve kabızlık verileri

		vur-skar- n:32	vur-skar+ n:32	vur+skar+ n:32	Toplam n:96	P
İşeme disfonksiyonu	var n (%)	15 (46,9)	10 (31,3)	22 (68,8)	47 (49,0)	0,01
	yok n (%)	17 (53,1)	22 (68,8)	10 (31,3)	49 (51,0)	0,01
Kabızlık	var n (%)	2 (6,3)	1 (3,1)	2 (6,3)	5 (5,2)	>0,05
	yok n (%)	30 (93,8)	31 (96,9)	30 (93,8)	91 (94,8)	>0,05

Hastalar probiyotik kullanımı açısından sorgulandığında ise hem VUR hem renal skarı olan çalışma hasta grubundan 1 (%1) hastanın 3 yıldır profilaktik amaçlı probiyotik kullandığı, kontrol hasta grubundan 2 (%6,3) hastanın kefir içme öyküsü olduğu saptandı. Çalışma ve kontrol grubu arasında probiyotik kullanımı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 10: Çalışma ve kontrol grubuna ait antibiyotik kullanımı verileri

		Kontrol n: 32	vur-skar- n:32	vur-skar+ n:32	Vur+skar+ n:32	Total n:128	P
antibiyotik	var n (%)	7 (21,9)	13 (40,6)	12 (37,5)	19 (59,4)	51 (39,8)	0,023
	yok	25 (78,1)	19 (59,4)	32 (62,5)	13 (40,6)	77	0,023

	n (%)					(60,2)	
--	--------------	--	--	--	--	--------	--

Çalışma grubu hastalar USG bulguları açısından değerlendirildiğinde hastaların 13 (%13,5)' ünde eşlik eden hidronefroz gibi anormal USG bulgusu olduğu görüldü. Bu hastaların 4 (%12,5)' ü VUR olmayıp renal skar olan alt grupta, 9 (%28,1)' u ise hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda idi (Tablo-11).

Renal skarı olan iki alt hasta çalışma grubuna ait DMSA bulgularına bakıldığında 20 (%20,8) hastada hipoaktif alan saptandığı, bu oranın VUR olmayıp renal skar olan alt grupta 12 (%37,5), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise 8(%25) olduğu görüldü (Tablo-11).

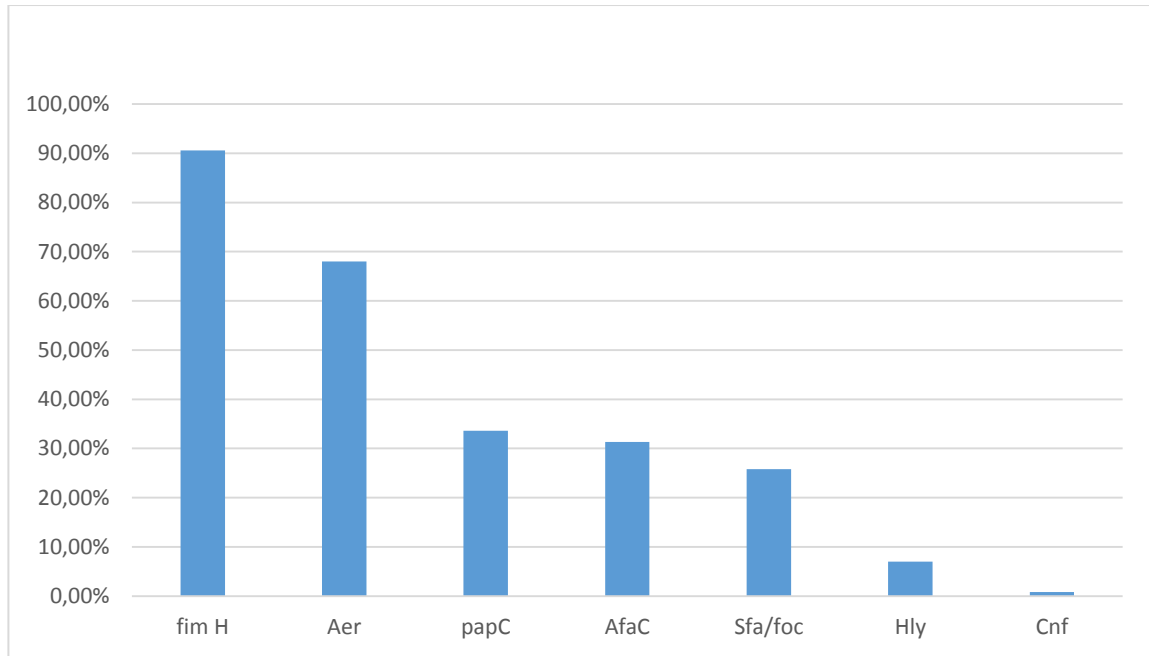
VUR olan alt çalışma grubuna ait hastaların VUR derecelerine göre yapılan sınıflandırma sonucu 3 (%9,4)' ünün hafif, 10 (%31,3)' nun orta, 19 (%59,4)' nun ağır derece VUR' su olduğu görüldü (Tablo-11).

Tablo 11: Çalışma alt gruplarına ait hasta USG, DMSA, VCUG verileri

		vur-skar- n:32	vur-skar+ n:32	vur+skar+ n:32	Total n:96
USG	normal n (%)	32 (100)	28 (87,5)	23 (71,9)	83 (86,5)
	anormal n (%)	0 (0,0)	4 (12,5)	9 (28,1)	13(13,5)
VCUG	yok n (%)	32(100)	32 (100)	0 (0,0)	64 (66,7)
	hafif n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (9,4)	3 (3,1)
	orta n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (31,3)	10 (10,4)
	ağır n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (59,4)	19 (19,8)
DMSA	hipoaktif alan n (%)	0 (0,0)	12 (37,5)	8 (25,0)	20 (20,8)
	skar yok n (%)	32 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	32 (33,3)
	skar var n (%)	0 (0,0)	20 (62,5)	24 (75,0)	44 (45,8)

Hasta ve kontrol grubuna ait rektal sürüntü örneklerinden çalışılan *E.Coli* virulans faktörlerine ait veriler incelendiğinde, çalışılan yedi virulans faktör geninden Tip1 fimbria virulans faktör geni olan fim H' nin toplamda 116 (%90,6) hastada saptandığı ve kontrol ve çalışma grubunda en çok saptanan gen olduğu görüldü (şekil-5). Çalışma grubunda görülme sıklığı %88,5 (85) idi. FimH' nin çalışma alt gruplarında görülme sıklığı ise sırası ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta %100 (32), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %81,3 (26), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %84,4 (27) idi. Kontrol grubunda görülme sıklığı ise %96,9 (31) idi. VUR ve renal skar olmayan alt grupta diğer alt gruplara göre daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$). Kontrol grubu ile çalışma grubu karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p=0,292$) ($p>0,05$) (Tablo-12).

Şekil 5: Tüm çalışma gruplarında *E.Coli* virulans faktör genleri görülme sıklığı



Virulans faktör genlerinden olan aerobaktine ait aer genini, tüm gruplarda %68,0 (87 hasta) görülme oranı ile 2. sıklıkta saptanan gen oldu. Aer geninin çalışma grubunda görülme sıklığı %64,6 (62 hasta), kontrol grubunda görülme sıklığı ise %78,1 (25 hasta) idi. Çalışma alt gruplarında görülme sıklığı ise sırası ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta %65,6 (21 hasta), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %65,6 (21 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %62,5 (20 hasta) idi. Kontrol grubunda görülme oranı daha yüksek olmasına rağmen çalışma grubu ile arasında görülme sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p=0,155$) (Tablo-12).

Bir diğer virulans faktörü olan P fimbria' ya ait virulans gen olan pap geni analiz edildiğinde, tüm gruplarda %33,6 (43 hasta) oran ile 3. sıklıkta saptanan gen olduğu görüldü. Çalışma grubunda görülme sıklığı %30,2 (29 hasta) idi. Pap geninin çalışma alt gruplarında görülme sıklığı ise sırası ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta %40,6 (13 hasta), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %21,9 (7 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %28,1 (9 hasta) idi. Kontrol grubunda görülme sıklığı ise %43,8 (14 hasta) idi. Renal skar olan grupta daha yüksek olması beklenen pap geni, kontrol grubu ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tüm hasta grubunda 4. sıklıkta saptanan gen afimbrial adezin virulans faktörüne ait afaC geni olup saptanma oranı %31,3 (40 hasta) idi. AfaC geninin çalışma grubunda görülme sıklığı %21,9 (7 hasta), kontrol grubunda görülme sıklığı ise %21,9 (7 hasta) idi. Çalışma alt gruplarında görülme sıklığı ise sırası ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta %21,9 (7 hasta), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %40,6 (13 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %40,6 (13 hasta) idi. Skar olan hastalarda saptanma yüzdesi yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-12).

Tüm hasta grubunda F1C fimbria' ya ait virulans faktör geni olan sfa/foc genin görülme sıklığı %25,8 (33 hasta) olup, 5. sıklıkta saptanan gen oldu. Sfa/foc geninin çalışma grubunda görülme sıklığı %25,0 (24 hasta), kontrol grubunda görülme sıklığı ise %28,1 (9 hasta) idi.

Çalışma alt gruplarında görülme sıklığı ise sırası ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta %21,9 (7 hasta), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %21,9 (7 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise %31,3 (10 hasta) idi. Hem VUR hem renal skar olan grupta görülme sıklığı daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-12).

Hemolizin virulans faktör geni olan hly, tüm hasta grubunda %7 (9 hasta) oran ile 6. sıklıkta saptanan gen olup çalışma grubunda görülme sıklığı %5,2 (5 hasta), kontrol grubunda görülme sıklığı ise %12,5 (4 hasta) idi. Çalışma alt gruplarında görülme sıklığı ise sırası ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta %3,1(1), VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %6,3 (2 hasta), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise benzer şekilde %6,3 (2 hasta) idi. Kontrol grubunda saptanma yüzdesi yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-12).

Sitotoksik nekrotizan faktöre ait virulans faktör geni olan cnf genin görülme sıklığı ise %0,8(1) olup, en düşük sıklıkta saptanan gen oldu. Kontrol grubundan 1 (%3,1) hastada saptandı (Tablo-12)

Çalışma grubunda, işeme disfonksiyonu saptanan 47 hastada virulans faktör genleri dağılımı incelendiğinde, fim H %91,5 (43 hasta), aer %54,4 (27 hasta), papC %27,7 (13 hasta), afaC %27,7 (13 hasta), sfa/foc %27,7 (13 hasta), hly %4,3 (2 hasta) ve cnf %0 (0 hasta) oranında pozitif olduğu görüldü. Fim H, % 91,5 (43 hasta) oran ile işeme disfonksiyonu olan hastalarda en sık saptanan virulans faktör geni olurken, cnf genin işeme disfonksiyonu ile ilişkili olmadığı görülmüştür. İşeme disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında virulans faktör genlerinin sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo-13).

Tablo 12: *E.coli* virulans faktör genlerine ait veriler

		Kontrol n:32	Vur - Skar - n:32	Vur - Skar + n:32	Vur + Skar + n:32	Toplam Hasta n:96	Total n:128	P
FimH	- % (n)	3,1(1)	0,0(0)	18,8(6)	15,6(5)	11,5(11)	9,4(12)	0,007
	+ % (n)	96,9(32)	100(32)	81,3(26)	84,4(27)	88,5(85)	90,6(116)	0,007
Aer	- % (n)	21,9(7)	34,4(11)	34,4(11)	37,5(12)	35,4(34)	32,0(41)	>0.05
	+ % (n)	78,1(25)	65,6(21)	65,6(21)	62,5(20)	64,6(62)	68,0(87)	>0.05
PapC	- % (n)	56,3(18)	59,4(19)	78,1(25)	71,9(23)	69,8(67)	66,4(85)	>0.05
	+ % (n)	43,8(14)	40,6(13)	21,9(7)	28,1(9)	30,2(29)	33,6(43)	>0.05
AfaC	- % (n)	78,1(25)	78,1(25)	59,4(19)	59,4(19)	65,6(63)	68,8(88)	>0.05
	+ % (n)	21,9(7)	21,9(7)	40,6(13)	40,6(13)	34,4(33)	31,3(40)	>0.05
Sfa/foc	- % (n)	71,9(23)	78,1(25)	78,1(25)	68,8(22)	75,0(72)	74,2(95)	>0.05
	+ % (n)	28,1(9)	21,9(7)	21,9(7)	31,3(10)	25,0(24)	25,8(33)	>0.05
Hly	- % (n)	87,5(28)	96,9(31)	93,8(30)	93,8(30)	94,8(91)	93,0(119)	>0.05
	+ % (n)	12,5(4)	3,1(1)	6,2(2)	6,2(2)	5,2(5)	7,0(9)	>0.05

Cnf	- % (n)	96,9(31)	100(32)	100(32)	100(32)	100,0(96)	99,2(127)	>0.05
	+ % (n)	3,1(1)	0,0(0)	0,0(0)	0,0(0)	0,0(0)	0,8(1)	>0.05

Tablo 13: İşeme disfonksiyonu olan hastalarda virulans faktör gen sıklığı

		Disfonksiyon		Kontrol n:32	TOTAL n:128	P
		var (n:47)	yok (n:49)			
Fim H	- n (%)	4 (8,5)	7 (14,3)	1 (3,1)	12 (9,4)	>0,05
	+ n (%)	43 (91,5)	42 (85,7)	31 (96,9)	116 (90,6)	>0,05
Aer	- n (%)	20 (42,6)	14 (28,6)	7 (21,9)	41 (32,0)	>0,05
	+ n (%)	27 (57,4)	35 (71,4)	25 (78,1)	87 (68,0)	>0,05
PapC	- n (%)	34 (72,3)	33 (67,3)	18 (56,3)	85 (66,4)	>0,05
	+ n (%)	13 (27,7)	16 (32,7)	14 (43,8)	43 (33,6)	>0,05
AfaC	- n (%)	34 (72,3)	29 (59,2)	25 (78,1)	88 (68,8)	>0,05
	+ n (%)	13 (27,7)	20 (40,8)	7 (21,9)	40 (31,2)	>0,05
Sfa /foc	- n (%)	34 (72,3)	38 (77,6)	23 (71,9)	95 (74,2)	>0,05
	+ n (%)	13 (27,7)	11 (22,4)	9 (28,1)	33 (25,8)	>0,05
Hly	- n (%)	45 (95,7)	46 (93,9)	28 (87,5)	119 (93,0)	>0,05
	+ n (%)	2 (4,3)	3 (6,1)	4 (12,5)	9 (7,0)	>0,05
Cnf	- n (%)	47 (100)	49 (100)	31 (96,9)	127 (99,2)	>0,05
	+ n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (0,8)	>0,05

Çalışma grubunda, DMSA sintigrafisinde skar olan ve olmayan hastalarda virulans faktör genlerinin pozitif saptanma oranı sırası ile, fim H % 82,8 (43 hasta) ve %100 (32 hasta), aer %64,1 (41 hasta) ve %65,6 (21 hasta), papC %25,0 (16 hasta) ve %40,6 (13 hasta), afaC %40,6 (26 hasta) ve %21,9 (7 hasta), sfa/foc %26,6 (17 hasta) ve %21,9 (7 hasta), hly %6,3 (4 hasta) ve %3,1 (1 hasta), cnf %0 (0 hasta) ve %0 (0

hasta) idi. Fim H ' nin skar olmayan hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek oranda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002). DMSA sintigrafisinde skar varlığı veya yokluğuna göre diğer virulans genlerinin saptanması arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo-14).

Tablo 14: DMSA sintigrafisinde skar varlığı ve yokluğuna göre virulans faktör gen sıklığı

		Skar		Kontrol n:32	TOTAL n:128	P
		yok n:32	var n:64			
Fim H	- n (%)	0 (0,0)	11 (17,2)	1 (3,1)	12 (9,4)	0,002
	+ n (%)	32 (%100)	53 (82,8)	31 (96,9)	116 (90,6)	0,002
Aer	- n (%)	11 (34,4)	23 (35,9)	7 (21,9)	41 (32,0)	>0,05
	+ n (%)	21 (65,6)	41 (64,1)	25 (78,1)	87 (68,0)	>0,05
PapC	- n (%)	19 (59,4)	48 (75,0)	18 (56,3)	85 (66,4)	>0,05
	+ n (%)	13 (40,6)	16 (25,0)	14 (43,8)	43 (33,6)	>0,05
AfaC	- n (%)	25 (78,1)	38 (59,4)	25 (78,1)	88 (68,8)	>0,05
	+ n (%)	7 (21,9)	26 (40,6)	7 (21,9)	40 (31,3)	>0,05
Sfa/foc	- n (%)	31 (96,9)	47(73,4)	23(71,9)	95(74,2)	>0,05
	+ n (%)	1 (3,1)	17 (26,6)	9 (28,1)	33 (25,8)	>0,05
Hly	- n (%)	31 (96,9)	60 (93,8)	28 (87,5)	119 (93)	>0,05
	+ n (%)	32 (100)	4 (6,3)	4 (12,5)	9 (7,0)	>0,05
Cnf	- n (%)	32 (100)	64 (100)	31 (96,3)	127 (99,2)	>0,05
	+ n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (0,8)	>0,05

Çalışma grubunda, VUR olan 32 hasta ve VUR olmayan 64 hastada virulans faktör genlerinin pozitif saptanma oranı ise sırası ile, fim H % 84,4 (27 hasta) ve %90,6 (58 hasta), aer %62,5 (20 hasta) ve %65,6 (42 hasta), papC %28,1 (9 hasta) ve %31,3

(20 hasta), afaC %40,6 (13 hasta) ve %31,3 (20 hasta), sfa/foc %31,3 (10 hasta) ve %21,9 (14 hasta), hly %6,3 (2 hasta) ve %4,7 (3 hasta), cnf %0 (0 hasta) ve %0 (0 hasta) idi. VUR olan ve olmayan hastalar arasında virulans faktör genlerinin sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo-15).

Tablo-15: VUR varlığı ve yokluğuna göre virulans faktör gen sıklığı

		VUR		Kontrol n:32	TOTAL n:128	P
		yok n:64	var n:32			
FimH	- n (%)	6(9,4)	5 (15,6)	1 (3,1)	12 (9,4)	>0,05
	+ n (%)	58 (90,6)	27 (84,4)	5 (15,6)	116 (90,6)	>0,05
Aer	- n (%)	22 (34,4)	12 (37,5)	7 (21,9)	41 (32,0)	>0,05
	+ n (%)	42 (65,6)	20 (62,5)	25 (78,1)	87 (68,0)	>0,05
PapC	- n (%)	44 (68,8)	23 (71,9)	18 (56,3)	85 (66,4)	>0,05
	+ n (%)	20 (31,3)	9 (28,1)	14 (43,8)	43 (33,6)	>0,05
AfaC	- n (%)	44 (68,8)	19 (59,4)	25 (78,1)	88 (68,8)	>0,05
	+ n (%)	20 (31,3)	13 (40,6)	7 (21,9)	40 (31,3)	>0,05
Sfa/foc	- n (%)	50 (78,1)	22 (68,8)	23 (71,9)	95 (74,2)	>0,05
	+ n (%)	14 (21,9)	10 (31,3)	9 (28,1)	33 (25,8)	>0,05
Hly	- n (%)	61 (95,3)	30 (93,8)	28 (87,5)	119 (93)	>0,05
	+ n (%)	3 (4,7)	2 (6,3)	4 (12,5)	9 (7,0)	>0,05
Cnf	- n (%)	64 (100)	32 (100)	31 (96,9)	127 (99,2)	>0,05
	+ n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05

Çalışma grubu hastaları takip sürelerince geçirdikleri yıllık İYE sıklığına göre gruplandırılarak virulans faktör gen saptanma oranı yüzde olarak değerlendirildi. 3 ve

üzeri yıllık İYE geçiren hastalarda en sık %89,1 (82 hasta) oranı ile Fim H geni saptandı. Diğer virulans faktör genlerin görülme sıklığı ise aer %64,1 (59 hasta), afaC %32,6 (30 hasta), pap % 30,4 (28 hasta), sfa/ foc %23,9 (22 hasta), hly %5,4 (5 hasta) idi (Tablo-16).

Tablo-16: Çalışma grubunda yıllık İYE sıklığına göre virulans faktör gen sıklığı

		İYE sıklığı		TOTAL n:96
		< 3 (n:4)	≥ 3 (n:92)	
FimH	- n (%)	1 (25,0)	10 (10,9)	11 (11,5)
	+ n (%)	3 (75,0)	82 (89,1)	85 (88,5)
Aer	- n (%)	1 (25,0)	33 (35,9)	34 (35,4)
	+ n (%)	3 (75,0)	59 (64,1)	62 (64,6)
PapC	- n (%)	3 (75,0)	64 (69,6)	67 (69,8)
	+ n (%)	1 (25,0)	28 (30,4)	29 (30,2)
AfaC	- n (%)	1 (25,0)	62 (67,4)	63 (65,6)
	+ n (%)	3 (75,0)	30 (32,6)	33 (34,4)
Sfa/ foc	- n (%)	2 (50,0)	70 (76,1)	72 (75,0)
	+ n (%)	2 (50,0)	22 (23,9)	24 (25,0)
Hly	- n (%)	4 (100,0)	87 (94,6)	91 (94,8)
	+ n (%)	0 (0,0)	5 (5,4)	5 (5,2)
Cnf	- n (%)	4 (100,0)	100,0/92	100,0/96
	+ n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

TARTIŞMA

Çocuklarda İYE üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en çok karşılaşılan enfeksiyondur (1). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu özellikle VUR varlığında reflü nefropatisi ve renal hasar gelişimine neden olmakta ve bu süreç proteinüri, hipertansiyon ve nihayetinde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir (92,93). Türkiye’de 2009 yılında KBY tanısı almış çocuklarda yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada etyolojik nedenlerin başında ürolojik problemler yer almış, reflü nefropatisi hastaların %18,5’unda KBY nedeni olarak belirtilmiştir (94). Bu nedenle hızlı ve doğru tanı koymak, etkin bir şekilde tedavi düzenlemek, böbrek ve üriner traktus anomalilerini belirlemek ve uzun vadede koruyucu tedavi uygulamak son derece önemlidir. Böylelikle renal hasar önlenebilir ya da azaltılabilir.

Mikrobiyota kaynaklı assendan yolla böbreğe ulaşan *E.coli* suşları virulans faktörlerine (özellikle P fimbria) sahipse idrar yolu enfeksiyonuna, böbrekte hasar ve skar gelişimine katkıda bulunur (24-27). Buradan yola çıkarak çalışmamızda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile vezikoüreteral reflü zemininde renal skar gelişmiş olan veya olmayan çocukların mikrobiyotasına hâkim olan *E.coli* suşlarının virulans faktörlerinin rolünü, renal skar gelişimi ile ilişkisini araştırdık. Literatürde direkt renal skar gelişimi üzerine virulans faktörlerin etkisine yönelik çalışma yapılmamış olup virulans faktörleri pyelonefrit ve sistiti olan hasta gruplarında idrardan saptanan suşlar olarak incelenmiş, hastalarda vezikoüreteral reflü, skar varlığı irdelenmemiştir. Çalışmamız bu anlamda bir ilkidir. Böylelikle, ileri süreçte, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan VUR' u olan hastalardan mikrobiyotalarında kesin olarak patojen olduğu bilinen yüksek virulanslı

E.Coli saptananların mikrobiyotasının düzeltilmesine yönelik çalışmalar yapılarak skar ve böbrek hasarının önlenmesi amaçlanmıştır.

Escherichia coli, İYE' de en sık saptanan mikroorganizmadır (6). Hong Kong'da yapılan bir çalışmada idrar yolu enfeksiyonlarının %84' ünde etken olarak *E. coli* izole edilmiştir (153). 2004 yılında Taiwan'da yapılan bir diğer çalışmada, 597 çocuğun idrar kültüründe %74,7 oranında *E. coli* 'nin ürediği saptanmıştır (154). 2009 yılında San Francisco' da 195 hastaneye ayaktan başvuran, 18 yaş altı toplam 25,418 çocuğun idrarlarından en sık izole edilen bakteri yine *E. coli*' dir. Kızlarda %83 , erkeklerde %50 oranında saptanmıştır (11). Ülkemizde Güneş ve arkadaşları (155) çalışmalarında hastaların idrar kültüründe %52 *E. coli*, Yüksel ve arkadaşları (156) ise yaptıkları çalışmalarında ise %87 oranında *E. coli* saptamışlardır. Bu nedenle çalışmamıza en sık görülen üropatojen olması nedeni ile sadece idrar kültürlerinde *E.Coli* üremesi olan hastalar dahil edilerek *E.Coli* ' nin virulans faktör genleri çalışılmıştır.

Çocukluk çağı İYE prevalansı, enfeksiyonun semptomatik veya asemptomatik olmasına, kullanılan tanı yöntemleri ve kriterlerine, değerlendirilen yaş grubu, cinsiyet ve toplumun özelliklerine göre değişmektedir. İlk iki yaştaki ateşli çocuklarda prevalansı %3-5 kadardır. 1 yaş altı erkek çocuklarda prevalans %3 iken 1 yaş üstü erkek çocuklarda oran %2 dir. 1 yaş altı kız çocuklarında ise oran %7 olup 1 yaş üzeri kız çocuklarında bu oran %8' e yükselmektedir (2,5). Bunun nedeni erkek çocuklarda üriner sistemin doğumsal anomalilerinin sıklığının yüksek olmasıdır. Kızlarda ise üretranın daha kısa olması nedeniyle asendan yol ile bakterilerin yayılımı daha kolay olup erkeklere oranla iki ila dört kat üriner sistem enfeksiyonuna daha eğilimlidirler (41). Literatüre baktığımızda Wang ve arkadaşlarının (157), yaşları 3 ay-2 yıl arasında değişen ve İYE tanısı alan 64 hastayı içeren çalışmalarında , hastaların %57,8' inin kız olduğu tespit edilmiştir . Sureshkumar ve arkadaşlarının (158) yaptığı 2856 çocuğun incelendiği ve 103 hastanın İYE tanısı aldığı çalışmada kız hastaların oranı % 68,9 olarak bildirmişlerdir. Pouladfar ve arkadaşlarının (159) İYE tanısı alan 202 hasta ile yaptığı çalışmada, kız hastaların oranı %70,3 olarak bulunmuşlardır. Ülkemizden Akçay ve arkadaşlarının (160) yaptığı çalışmada tekrarlayan İYE oranı kızlarda % 68,2,

erkeklerde %57,4 olarak bildirilmiştir. İYE' nin prevalansı, 1 yaşından küçük erkek ve 4 yaşından büyük kız çocuklarında yüksektir (41). Çalışmamızda literatüre ve yapılan çalışmalara uygun olarak, kız hastaların sayısının erkek hastalardan fazla olduğu görüldü. Çalışma grubunun yaş ortalaması 7,0±4,2 yıl, kontrol grubunun ise 6,4±3,8 yıl idi. Çalışma grubundaki hastaların %85,4' ü kız, %14,6' ı erkek idi (K/E:82/14). VUR ve renal skar olmayan alt grupta hastaların %96,9 (31)' i kız, %3,1 (1)' i erkek; VUR olmayıp renal skar olan alt grupta %84,4 (27)' si kız, %15,6 (5)'i erkek; hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda %75,0 (24)' ü kız, %25,0 (8)' i erkek idi. Alt çalışma grupları yaş ve cinsiyet açısından benzerdi.

Çalışmamıza, tekrarlayan İYE tanısı almış vakalar dahil edildi. Tanılı hastaların kaç yıldır takip edildiği , takip süresince yılda kaç kez İYE geçirdiği, geçirdiği idrar yolu enfeksiyonlarının kaçının alt ve üst üriner sisteme yönelik olduğu araştırıldı. Hastaların çoğu piyelonefrit atakları geçirmiş, beraberinde VUR, işeme disfonksiyonu, renal skar gibi ek bulgulara sahip olduklarından uzun süre takip edilmişti. Dalli ve arkadaşlarının (161) idrar yolu enfeksiyonu bulunan çocuklarda üriner sistem anormallikleri sıklığını saptamaya yönelik yaptığı çalışmada, İYE tanısıyla izlenen 120 hastanın, %2,5' nun takip süresi 0-1 yıl arası, %43,3' ünün takip süresi 1-3 yıl, %32,5' inin takip süresi 3-5 yıl arasında, %21,7' sinin takip süresi 5-10 yıl arasında saptamışlardır. Bir ila beş arası ateşli İYE atak sayısı %72,4 hastaların geçirdikleri piyelonefrit atak sayısı ise %55,8 olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, hastaların takip süreleri yıl bazında kategorize edilmemişti. Ortalama takip süreleri 33,05±22,65 ay idi. Takip süresinin çalışma alt gruplara göre dağılımı benzerdi.

Hastaların bir yıllık süreçte geçirdikleri İYE sıklığı bahsedilen çalışmadan farklı olarak yüzde olarak değil sayısal olarak değerlendirilerek 3,65±1,38 (min :2 max:10) saptandı. İYE sıklığının çalışma alt gruplara göre dağılımı benzerdi.

Hastalar İYE lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde çalışmamızda farklı olarak, %77,1 (74 hasta) oran ile hastaların en sık alt üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş olduğu saptandı. Üst üriner sistem enfeksiyon oranı ise %6,3 (6 hasta) idi. Üst üriner sistem enfeksiyonu geçirme, VUR ve renal skar olmayan alt grupta görülmezken, renal skarı olan iki hasta alt grubunda anlamlı şekilde görülme sıklığı yüksekti. Üst

üriner sistem enfeksiyon sıklığının örnek çalışmadan düşük olmasının nedeni ise, örnek çalışmaya, dış merkezden gelen tekrarlayan, komplike İYE hastalarının dahil edilmiş olması ve bu hastalarda üriner sistem anormalliklerinin sıklığının fazla olmasının piyelonefrit atak sayısının artmasını kolaylaştırmış olabileceği ihtimalidir.

Mesane ve bağırsak disfonksiyonu (disfonksiyonel eliminasyon sendromu) çocuklarda İYE' nin patofizyolojisinde önemli ve sıklıkla gözden kaçan bir faktördür. İşeme disfonksiyonu İYE için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Bu hastalarda mesanenin tam boşaltılamaması mesaneden üropatojen bakterilerin uzaklaştırılmamasına ve çoğalmasına yol açar ve İYE'ye yatkınlık oluşturur (45,46). Konstipasyon mesanenin ve mesane boynunun kompresyonuna neden olarak mesane depolama basıncının ve işeme sonrası rezidüel idrar hacminin artışına yol açarak İYE' e yatkınlık oluşturur (47). Disfonksiyonel eliminasyon sendromu işeme disfonksiyonu, gece ve/veya gündüz idrar kaçırma, sıkışma semptomları ve tutma manevraları, kabızlık ve kaka kaçırmanın beraber olduğu ciddi bir patoloji kompleksidir. Mesane ve bağırsak disfonksiyonu aynı zamanda persistan VUR, renal skar ve tekrarlayan İYE için de risk faktörüdür (162). Keren ve arkadaşlarının (162), yaşları 2 ila 71 ay arasında değişen, VUR' u olan 305 hasta ve VUR ' u olmayan 195 hastada yapılan prospektif kohort çalışmasında, mesane ve bağırsak disfonksiyonu olan herhangi VUR derecesine sahip hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyon riskinin %56 olduğunu saptamışlardır. Carpenter ve arkadaşlarının (163), İYE tanısı almış, farklı derecelerde VUR' u olup yaş ortalaması 12 ay olan 607 hastada yaptıkları çalışmada, 126 tuvalet eğitimi olan hastanın 71 (%56) ' inde mesane ve bağırsak disfonksiyonu saptamışlardır. V. Loening-Baucke' nin (164), kabızlığı olan çocuklarda üriner inkontinans ve İYE sıklığını araştırdığı kohort çalışmasında, kronik kabızlığı veya enkoprezisi olan 234 olgunun ortalama 15 aylık takibinde %52 tedavi başarısı sağlamış ve bu olguların gündüz ve gece üriner inkontinanslarında sırasıyla %89 ve %62 oranında düzelme saptamıştır. Anatomik bozukluğu olmayan tüm olgularda yineleyen İYE ataklarının da sonlandığını bildirmiştir. Ülkemizde yapılan, hastalarda işeme bozukluğu sıklığını kantitatif olarak değerlendiren çalışmalara örnek olarak Bulum ve arkadaşlarının (165) yaptıkları çalışmalarında, 4 yaş ve üzeri İYE tanısı almış 228 hasta İşeme Bozukluğu Semptom Skorlaması anketi kullanılarak değerlendirmiş ve

134 (%59) hastada işeme disfonksiyonu saptamışlardır. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hastaların 47 (%49)' sinde işeme disfonksiyonu saptandı. Hem VUR hem renal skar olan alt grupta işeme disfonksiyonu daha yüksek oranda olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmaya katılan toplam 96 hastanın sadece 5 (%5,2)' inde kabızlık semptomu vardı. Bu hastalardan sadece 2' sinde eş zamanlı işeme disfonksiyonu vardı. 2 hasta VUR ve renal skarı olan hasta grubunda idi.

İYE tanısı konan çocuklarda predispozan nedenlerin açığa çıkarılması için çeşitli görüntüleme yöntemleri uygulanmaktadır. USG, böbrek büyüklükleri, ekojenitesi, parankim kalınlıkları, konturları, üreteral dilatasyon ve duplikasyon, renal pelvis genişliği, mesane kapasitesi, mesane duvar kalınlığı, residü idrar, obstruktif anomaliler ve taşlar hakkında bilgi verir (137). Üriner sisteme ait pek çok konjenital anomalinin ilk bulgusu İYE olabileceği için USG, 2 yaş altı ilk ateşli İYE sonrası ve yaştan bağımsız ateşli tekrarlayan İYE varlığında önerilmektedir (166). S. Alon yaptığı çalışmada (167), ateşli İYE tanılı hastaların %15,3' ünde USG' de anormal bulgular saptanmış olup %8,1' inde hidronefroz ve/veya hidroüreter saptamıştır. Y. Topal'ın (168), 0-15 yaş arası, İYE tanılı 221 hastanın dahil edildiği çalışmasında, 216 hastaya USG yapılmış, 47'sinde pelvikalisyel genişleme, 11' inde hidroüreteronefroz, 8 hastada da böbrek boyutlarında artış olmak üzere toplam 66 (%30,6) hastada böbrek anomalisi saptamıştır. Bizim çalışmamızda, literatüre uygun olarak, anormal USG bulgusuna sahip toplam 13 (%13,5) hastada eşlik eden hidronefroz mevcuttu. İYE risk faktörü olan üriner sistem taşları, nörojen mesane, üreter duplikasyonu, ektopik üreter, posterior üretral valv, üretra darlığı, üreteropelvik bileşke darlığı gibi USG bulguları olan hastalar çalışmaya başlarken dahil edilmemişti.

VUR, çocuklarda sık görülen, kendiliğinden iyileşmeden , tekrarlayan pyelonefrit atakları, renal skar ve sonunda kronik böbrek yetmezliğine kadar uzanan geniş bir klinik aşama gösterir. VUR, İYE ve renal skar gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (169). İYE saptanan bir hastanın araştırılması sırasında ultrasonografi tek başına yetmeyeceği için mutlaka VCUG, DMSA sintigrafisinin de istenmesi gerekmektedir. VCUG, VUR tanısında altın standarttır (5). VCUG, herhangi bir yaşta olup iki ya da daha fazla İYE

geçiren, ve anormal USG bulgusu olan $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateşi ve idar kültüründe *E.coli* dışında patojen saptanan, gelişme geriliği ve hipertansiyonu olan hastalara mutlaka yapılmalıdır (169). Shaikh ve arkadaşlarının (169), 0-18 yaş arası hastalarda, ilk İYE geçirdikten sonra renal skar gelişme riskine yönelik yaptıkları metaanaliz çalışmasında, hastaların %25-30' unda ilk İYE esnasında VUR olduğunu saptamışlardır. Dallı ve arkadaşlarının (161), idrar yolu enfeksiyonu bulunan çocuklarda üriner sistem anormallikleri sıklığını saptamaya yönelik yaptığı çalışmada, İYE tanısıyla izlenen 120 hastanın 64' üne VCUG yapılmış, %27,5 hastada VUR saptamışlardır. Mahyar ve arkadaşları (170), yaptıkları çalışmalarında, benzer şekilde %39,2 olarak saptamışlardır. Yine ülkemizden Yılmaz ve arkadaşlarının (171), ateşsiz İYE' si olan 47 hasta (1. grup), ateşli İYE' si olan 48 hasta (2. grup) ve tekrarlayan İYE tanısı almış 61 hastada (3. grup) renal skar ve VUR ilişkisine yönelik yaptıkları çalışmada, 1.grupta %17, 2.grupta %39 ve 3.grupta %39 oranında VUR saptamışlardır. Çalışmamıza, literatüre uygun olarak tekrarlayan İYE nedeni ile takip edilen hastalar dahil edildiğinden tüm hastalara VCUG yapılmıştır.

Tekrarlayan İYE geçiren ve VUR'u olan hastalarda böbrekte skar gelişme riski yüksektir. Birçok klinik çalışmada, İYE , VUR ve renal skar ilişkisi gösterilmiştir. İYE' si ve VUR' u olan hastaların üçte birinde renal skar görülür (172). Görüntüleme yöntemleri arasında akut piyelonefrit ve renal skarları tespit etmede en hassas teknik DMSA sintigrafisidir (144). Semptomatik İYE ile başvuran 2 yaş altındaki 302 çocuğun 12-24 ay süren izlemlerinde, 99mTc-DMSA sintigrafisinde, renal skar gelişme oranının 2 ve daha fazla İYE geçiren hasta grubunda, tek İYE geçiren veya hiç İYE geçirmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (85). Literatürde VUR derecesi arttıkça, renal parankimal skar bulunma oranının arttığını bildiren pek çok çalışma vardır. Yüksek dereceli VUR'u olan hastalarda renal skar gelişme riski daha yüksektir (89,90). Bir klinik çalışmada (91), renal parankimin en az %25'inde renal skar gelişme riski, III-V. derece VUR'u olan hastalarda, I-II. derece VUR'u olan hastalara ve VUR'u olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %40, %14 ve %6). Peru ve arkadaşları (173) yaptıkları çalışmada, I. derece VUR' u olan hastalarda renal skar oranı %37,1 ve IV-V. derece VUR' u olan hastalarda ise %61,5 olarak saptamışlardır. Yine

aynı çalışmada ateşsiz ilk İYE' si olan hastalarda %22,7 VUR ve %9,9 renal skar olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamıza, VUR olup dahil edilen hastalarda, 3 (%9,4)' ünün hafif, 10(%31,3)' nün orta, 19(%59,4)' nun ağır derece VUR' su olduğu görüldü. Renal skarı olan iki alt hasta çalışma grubuna ait DMSA bulgularına bakıldığında 20 (%20,8) hastada hipoaktif alan saptandığı, bu oranın VUR olmayıp renal skar olan alt grupta 12 (%37,5), hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda ise 8 (%25) olduğu görüldü.

Üriner sistemde mikroorganizma ile karşılaşmada, enfeksiyon gelişip gelişmeyeceğini bakteri virulansı ve konağın savunma mekanizması belirler. Üriner sistemde yapısal ya da işlevsel bir bozukluğun bulunduğu durumlarda virulansı düşük bir bakteri bile önemli bir enfeksiyona yol açabilir. Yapısal ve işlevsel bir bozukluk olmayan ve bağışıklık sisteminde bir sorun bulunmayan konakta, bakteri miktarı ve virulans faktörleri enfeksiyon gelişebilmesi için önem kazanır. Üriner sisteme periüretal alandan assendan yolla ulaşan patojen sıklıkla *E. Coli* olup kaynağı da temel olarak kolon mikrobiyotasıdır. Normal kolon florasında bulunan *E. Coli* patojen bir bakteri değildir. Patojen ve patojen olmayan suşlar arasındaki esas farklılık virulans faktörlerinden kaynaklanır. Patojen *E. Coli* suşları, bazı spesifik virulans faktörlerine sahip olup bunlar; adezinler (P fimbria, S fimbria, F1C fimbria, Tip1 fimbria), sideroforlar (örn; aerobaktin sistemleri), toksinler (hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör), proteazlar, invazinler, serum dirençlilik proteinleri ve polisakkarit kılıflar (lippopolisakkarit ve kapsüller) olarak sınıflandırılabilir (103-105). Bu virulans faktörleri ile *E.coli* konak hücreye kolonize ve invaze olabilmekte, konak dokularda hasar oluşturabilmekte ve konağın bağışıklık sisteminden kaçabilmektedir (105,106). Bu virulans faktörleri *E Coli*'nin konak hücreye ve dokulara adezyonu sağlayan tip1, P, S, ve F1C fimbria gibi adezinler, konaktan organizmanın ihtiyacı olan demiri alabilmesini sağlayan enterobaktin, aerobaktin ve bakteriosin gibi sideroforlar ve konak sinyal basamaklarını değiştirebilen, enflamasyonla ilgili cevapları düzenleyen ve konak hücre ölümünü uyaran alfa hemolizin, sitotoksik nekrotizan faktör-1(CNF1) ve Sat gibi toksinler olarak sıralanabilir (107,108).

Literatürde direkt renal skar gelişimi üzerine virulans faktörlerin etkisine yönelik çalışma yapılmamış olup virulans faktörleri pyelonefrit ve sistiti olan hasta gruplarında idrardan saptanan suşlar olarak incelenmiş, hastalarda vezikoüreteral reflü, skar varlığı irdelenmemiştir. Literatürden farklı olarak çalışmamızda, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile vezikoüreteral reflü zemininde renal skar gelişmiş olan veya olmayan çocukların mikrobiyotasına hâkim olan *E.coli* suşlarının virulans faktörleri hastalardan alınan rektal sürüntü örneklerinden PCR yöntemi ile çalışıldı. Çalışılan virulans faktörleri; adezin grubuna yönelik Tip 1 fimbria (fim H), P fimbria (pap), S fimbria ve Tip 1C fimbria (sfa/foc), afimbrial adezin (afa), toksin grubuna ait α -hemolizin (hly) ve sitotoksik nekrotizan faktör (cnf) ve sideroforlardan aerobaktin (aer) idi. Çalışmamız bu anlamda bir ilk olup literatürde benzer çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda en sık tespit edilen virulans faktörleri adezyon molekülleridir. Tip 1 fimbria (fim H), bakteriyal adezyon ve kronik enfeksiyonlarda mesanede bakteri kolonizasyonu için gerekli olan en önemli adezyon faktörüdür (174). 2011 yılında Emamghorashi ve arkadaşlarının (175), yaşları 1 ay ile 14 yaş arası değişen, İYE tanısı almış 96 hastanın idrar örneklerinden yaptıkları çalışmada , % 27,4 oran ile en sık saptanan virulans genin Fim H olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada pap, sfa, hly, cnf1 pyelonefriti olan hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmamızda rektal sürüntü örneklerinde de benzer şekilde, fim H' nin toplamda 116 (%90,6) hastada saptandığı, kontrol ve çalışma grubunda en çok saptanan gen olduğu görüldü. Çalışma grubunda görülme sıklığı %88,5 (85 hasta) idi. Kontrol grubunda görülme sıklığı ise %96,9 (31 hasta) idi. VUR ve renal skar olmayan alt grupta diğer alt gruplara göre daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunun nedeni ise enfeksiyonun mesanede sınırlı kalması, böbreğe ulaşamaması ve fim H nin sistiti olan hastalarda daha sık saptanması gösterilebilir. Bizim çalışmamızda da sistiti olan hastalarda %89,9 oranında Fim H saptanmıştır. Farelerde yapılan bir çalışmada (176), İYE' ye neden olan tek virulans faktörün Fim H olduğu , pap, hly, afa, aer, cnf ya da sfa varlığının *E.Coli*' nin mesane enfeksiyonuna neden olmasına etkisi olmadığı gösterilmiştir.

P fimbria 2. sıklıkta görülen piyelonefritle ilişkili adezin grubuna ait virulans faktörüdür (175). Farshad ve arkadaşlarının (116), akut piyelonefrit ve sistit tanısı alan, yaşları 1 ay ile 14 yaş arasında değişen toplam 96 çocuğun idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının incelendiği çalışmalarında, % 27.1 ile en yüksek pap genini izole etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, pyelonefrit sıklığını virulans gen pozitifliği ile korrele saptamışlardır. 96 hastanın 37'si üriner USG ile değerlendirilmiş, 14 hastada vezikoureteral reflü, UP darlık, multistik böbrek ve tek böbrek gibi anomaliler saptamışlardır. Üriner USG de anomali saptanan çocuklarda Cnf -1 virulans faktör geni daha yüksek oranda olduğu görülmüş, virulans gen varlığında piyelonefrit prevalansının yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ülkemizden Ruhi ve arkadaşları (177) yaptıkları çalışmalarında, 43 asemptomatik bakteriüri, 36 sistit ve 21 piyelonefrit tanısı alan çocuğun idrar örneği ile 40 sağlıklı çocuğun dışkısından izole edilen toplam 140 *E.Coli* suşunun % 81' inde P fimbria varlığını saptamışlardır. Çalışmamızda, literatürden farklı olarak, pap geni %33,6 (43 hasta) oran ile 3. sıklıkta saptanan gen olduğu görüldü. Çalışma grubunda görülme sıklığı %30,2 (29 hasta) idi. Kontrol grubunda görülme sıklığı ise %43,8 (14 hasta) idi. Renal skar olan grupta daha yüksek olması beklenen pap geni, kontrol grubu ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Siderofor grubundan en sık çalışılan virulans faktörü aerobaktin (aer) e yönelik yapılan çalışmalara bakıldığında; 2013 yılında Tarchouna ve arkadaşlarının (152), 13' ü çocuk olmak üzere toplam 90 hastada yaptıkları çalışmada, 18 pyelonefrit ve 72 sistit hastasına ait idrar örneklerinden üropatojenik *E. coli'* nin virulans faktörleri araştırılmış, pap %41, sfa %34, hly %19, cnf-1 %3 ve aer %52 oranında bulmuşlardır. Koren ve arkadaşlarının (178), yaşları 1ay ile19 yaş arası değişen akut piyelonefriti olan 210 çocuğunun idrar örneklerinden izole edilen *E.Coli* suşlarına yönelik virulans faktör genlerini incelediği çalışmalarında %71,7 oranı ile en yüksek oranda aerobaktin tespit etmişlerdir. Pyelonefriti olan hastalarda yüksek oranda saptamışlardır. Pyelonefrit ile ilişkili suşların, idrar yolları mukozasını kolonize etme, konak savunma mekanizmalarından kaçma, böbrek parankimine invaze olma ve lokal inflamatuvar

reaksiyonları tetikleme gibi virulans özelliklerine sahip oldukları sonucuna varmışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalara örnek olarak, Arısoy ve arkadaşları (115), yaptıkları çalışmada pediatrik hastalardan izole edilmiş 161 *E. coli* suşunda, pap %22,98, sfa %6,21, hly %1,24, cnf-1 %9,94 ve aer %39,75 oranında pozitiflik saptamışlardır. Çalışmamızda benzer şekilde aer geni %68,0 (87) görülme oranı ile 2. sıklıkta saptanan gen oldu. Aer geninin çalışma grubunda görülme sıklığı %64,6 (62), kontrol grubunda görülme sıklığı ise %78,1 (25) idi. Kontrol grubunda görülme oranı daha yüksek olmasına rağmen çalışma grubu ile arasında görülme sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Yine benzer şekilde pyelonefriti olan hastalarda görülme oranı %83,3 ile yüksek bir değere sahipti.

Kronik ve tekrarlayan İYE' de Afa virulans faktör genin varlığı bilinmektedir (152). Çalışmamızda afa gen saptanma oranı %31,3 (40 hasta) idi. AfaC geninin çalışma grubunda görülme sıklığı %21,9 (7 hasta), kontrol grubunda görülme sıklığı ise %21,9 (7 hasta) idi.

Toksin grubuna ait virulans faktörleri, çalışmalara (115,152) benzer şekilde çalışmamızda tüm hasta grubunda hly %7 (9 hasta) ve cnf 1 %0,8 (1 hasta) olarak saptandı.

Konağa zararlı olan patojen ile konağa zarar vermeyen kommensal suşların ayrımı önemlidir. İYE nedeni olan *E.Coli* suşlarının adezyon ve virulans faktörlerinin rolleri tamamı ile anlaşılammıştır. Hem konak hem bakteri İYE patogenezinde yer almasından dolayı, kommensal bir bakterinin asla zararlı olamayacağı düşünülemez (179). Konak koşullarının bakteri lehine olması durumunda, virulans faktörleri ile bakterinin adezyonu, kolonize olması ve konak dokuda yaşaması sağlanır (179).

Çalışma grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna ait virulans faktör genlerinin saptanma sıklığı açısından fark bulunamadı. Çalışmamızda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile vezikoüreteral reflü zemininde renal skar gelişmiş olan veya olmayan çocukların mikrobiyotasına hâkim olan *E.coli* suşlarının virulans faktörlerinin renal skar gelişimi ile ilişkili olmadığı sonucuna vardık. Bu durum, son günlerde birçok hastalıkta önem

kazanan mikrobiyotanın düzenlenmesi sonucu virulans faktörü yüksek zararlı mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmaların, tekrarlayan ve komplike İYE' si olan çocuklarda fazlaca bir fayda sağlamayacağı anlamına gelebilir. Ancak, çalışmamız yüksek virulans faktörlerine sahip *E. Coli* suşlarına yönelik prebiyotik tedavisini değerlendiren bir çalışma da değildir. Bu konuda ilk kez yapılmış olan çalışmamız, daha geniş çaplı, randomize kontrollü ve tedaviye yönelik yapılacak çalışmalara öncülük edebilir.

SONUÇLAR

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen, radyolojik olarak VUR ve renal parankim skar varlığı ya da yokluğu saptanmış hastalarda mevcut klinik bulguların ve alınan rektal sürüntü örneklerinden izole edilen *E.Coli'* nin virulans faktörlerinin değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1.Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde 2015-2017 yılları arasında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen, radyolojik olarak VUR ve renal parankim skar varlığı ya da yokluğu saptanmış toplam 96 hasta ve sağlıklı 32 çocuk alındı. Çalışma alt grupları, VUR ve renal skar olmayan 32 hasta, VUR olmayıp renal skar olan 32 hasta ve hem VUR hem renal skar olan 32 hasta olacak şekilde 3 alt gruba ayrıldı.

2. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

3. Hastaların Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde ortalama takip süreleri $33,05\pm 22,65$ ay idi.

4. Hastaların bir yıllık süreçte geçirdikleri ortalama İYE sıklığı $3,65 \pm 1,38$ / yıl (min :2 max:10) idi. Çalışma alt gruplarında İYE sıklığı benzerdi.

5. İye lokalizasyonuna göre yapılan değerlendirmede ise hastaların takip sırasında en sık alt üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş olduğu saptandı. Üst üriner sistem enfeksiyonu geçirme VUR ve renal skar olmayan grupta görülmezken, renal skarı olan iki hasta alt grubu ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,05$).
6. Çalışma grubu hastaları işeme disfonksiyonu açısından değerlendirildiğinde, hem VUR hem renal skar olan alt grupta işeme disfonksiyonu daha yüksek oranda idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,01$)
7. VUR ve renal skar olan grupta profilaktik antibiyotik kullanımı daha yüksek oranda saptandı. Bu fark diğer çalışma alt gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$).
8. Çalışma grubu hastaların 13 (%13,5)' ünde eşlik eden hidronefroz gibi anormal USG bulgusu vardı. Bu hastaların (%12,5)' ü VUR olmayıp renal skar olan alt grupta, 9 (%28,1)' u ise hem VUR hem renal skar olan alt çalışma grubunda idi.
9. VUR olan alt çalışma grubuna ait hastaların VUR derecelerine göre yapılan sınıflandırma sonucu 3 (%9,4)' ünün hafif, 10 (%31,3)' nun orta, 19 (%59,4)' nun ağır derece VUR' su olduğu görüldü.
10. Çalışılan yedi virulans faktör geninden Tip1 fimbria virulans faktör geni olan fim H' nin toplamda 116 (%90,6) hastada saptandığı ve kontrol ve çalışma grubunda en çok saptanan gen olduğu görüldü. VUR ve renal skar olmayan alt grupta diğer alt gruplara göre daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$), kontrol grubu ile çalışma grubu karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p=0,292$) ($p>0,05$).
11. Fim H' nin skar olmayan hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek oranda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$). DMSA sintigrafisinde skar varlığı veya yokluğuna göre diğer virulans genlerinin saptanması arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$).

12. Yıllık İYE sıklığına göre 3 ve üzeri yıllık İYE geçiren hastalarda en sık %89,1 (82) oranı ile Fim H geni saptandı.

13. Aerobaktine ait aer geni, tüm gruplarda %68,0 (87) görülme oranı ile 2. sıklıkta saptanan gen oldu. Kontrol grubunda görülme oranı daha yüksek olmasına rağmen çalışma grubu ile arasında görülme sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p=0,155$)($p>0,05$).

14. P fimbria' ya ait virulans gen olan pap geni analiz edildiğinde, tüm gruplarda %33,6 (43) oran ile 3. sıklıkta saptanan gen oldu. Renal skar olan grupta daha yüksek olması beklenen pap geni, kontrol grubu ile VUR ve renal skar olmayan alt grupta daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

15. Tüm hasta grubunda 4. sıklıkta saptanan gen afimbrial adezin virulans faktörüne ait afaC geni olup saptanma oranı %31,3 idi. Skar olan hastalarda saptanma yüzdesi yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

16. Tüm hasta grubunda F1C fimbria' ya ait virulans faktör geni olan sfa/foc genin görülme sıklığı %25,8 olup, 5. sıklıkta saptanan gen idi. Hem VUR hem renal skar olan grupta görülme sıklığı daha yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

17. Hemolizin virulans faktör geni olan hly, tüm hasta grubunda %7 oran ile 6. sıklıkta saptanan gen oldu. Kontrol grubunda saptanma yüzdesi yüksek olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

18. Tüm hasta grubunda sitotoksik nekrotizan faktöre ait virulans faktör geni olan cnf genin görülme sıklığı %0,8 olup, en düşük sıklıkta saptanan gen oldu. Kontrol grubundan 1(%3,1) hastada saptandı.

19. Fim H, %91,5 (43) oran ile işeme disfonksiyonu olan hastalarda en sık saptanan virulans faktör geni olurken, cnf genin işeme disfonksiyonu ile ilişkili olmadığı

görülmüştür. İşeme disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında virulans faktör genlerinin sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$)

20. VUR olan ve olmayan hastalar arasında virulans faktör genlerinin sıklığı açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Yüksel S, Yüksel G, Çakar N. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2002;11(1):41-49.
2. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Nefroloji Derneği Ortak Kılavuzu 2014.
3. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. Avner ED, Harmon WE, Pediatric Nephrology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1007-1027.
4. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. Clinical Pediatric Nephrology. 2th ed. 2007:553-572.
5. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infections. In:Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. Pediatric Nephrology. 2009:1299-1310.
6. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin. 2006; 53(3): 379-400.
7. Abrahams HM, Stoller ML. Infection and urinary stones. Curr Opin Urol. 2003; 13(1): 63-67.
8. Schlager TA, Clark M, Anderson S. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. Pediatrics. 2001; 108(4):71-74.
9. Bratslavsky G, Feustel PJ, Aslan AR, Kogan BA. Recurrence risk in infants with urinary tract infections and a negative radiographic evaluation. J Urol. 2004; 172(4):1610-1613.
10. Stull TL, Lipuma JJ. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. Med Clin North Am. 1991; 75(2):287-97.

11. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013; 190(1):222–227.
12. Stamm EW. Cystitis and urethritis. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. 7th ed. Lippincot Williams & Wilkins Publishers 2001: 33.
13. Wald ER. Cystitis and pyelonephritis. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. 2014:535
14. Kauffman CA, Vazquez JA. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(1):14.
15. Rubin RH, Cotran RS. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM ed. *The Kidney*. Philadelphia, WB Saunders Company. 5th ed. 1996: 1597-1654.
16. Fernandes RC, Duarte PD. Perinephric and renal abscesses in children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002; 44: 341–344.
17. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46(1) :1-7.
18. Forbes B. A, Sahn D. F, Weissfeld A. S. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 12th ed. 2007:873-890.
19. Gür D. Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 1*. İstanbul: Nobel matbaacılık, 2002:182-192.
20. Akşit F. İnsan Vücudunun Florası. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi 1999:113-116.
21. Jandhyala S. M, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, D, Reddy N. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:8787-8803.
22. Bollgren I, Winberg J. The periurethral aerobic bacterial flora in healthy boys and girls. *Acta Paediatrica Scand*. 1976; 65:81-87.
23. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO, Hollis RJ, Pfaller MA, Wilson RA, et al. Comparison of expression of virulence factors by *Escherichia coli* causing cystitis and *E. coli* colonizing the periurethra of healthy girls. *J Infect Dis*. 1995;172:772.
24. Bower JM, Eto DS, Mulvey MA. Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic*. 2005; 6:18-31.

25. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 8829-8835.
26. Özsüt H, Çalangu S. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1996:921-926.
27. Cattell WR, Jones KV. Host factors in the pathogenesis of urinary tract infection. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press 1998; 2: 1231-1240.
28. Uzun Ö, Ünal S. Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi 2001; 5:305-379.
29. Emre S. Üriner sistem enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri II* (3. Baskı) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:1203-1208.
30. Jack S. Urinary Tract Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16 th edition. Philadelphia: W.B. Saunders comp 2000:1621-1629.
31. Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2 th edition. New York: Oxford University Press, 1998:1213-1230.
32. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11: 531-549.
33. Jones KV. Urinary tract infection in infancy and childhood. In: Davison AM, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2th edition. New York: Oxford University Press, 1998: 1261-1275.
34. Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Frendeus B, Godaly G, Gustafsson E, et al. The 'innate' host response protects and damages the infected urinary tract. *Annals of Medicine*, 2001; 33:563-570.
35. Jantusch BA, O'Donnell R, Wiedermann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection. *Ped Nephrol*. 2000;15:236-40.
36. Benson M, Jodal U, Agace W, Hellström M, Mårild S, Rosberg S, et al. Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *Int J Infect Dis*. 1996;174:1080-1084.

37. Wullt B, Bergsten G, Samuelsson M, Gebretsadik N, Hull R, Svanborg C. The role of P fimbriae for colonization and host response induction in the human urinary tract. *Int J Infect Dis.* 2001;183:43-66.
38. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med.* 1998;338:436-445.
39. Svanborg C, Frendeus B, Godaly G, Hang L, Hedlund M, Wachtler C. Toll-like receptor signaling and chemokine receptor expression influence the severity of urinary tract infection. *Int J Infect Dis.* 2001;18:61-65.
40. Frendéus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt A-C, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med.* 2000;192:881-890.
41. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:302.
42. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child.* 2005; 90:853.
43. 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):442-446.
44. Fussell E, Kaack MB, Cherry R, Roberts JA. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol.* 1988;140:997-1001.
45. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics.* 1997;100:228-32.
46. Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. *Clin Pediatr.* 2003;42:43-9.
47. Park JM. Vesicoureteral reflux: Anatomic and functional basis of etiology. In: *The Kelalis–King–Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology.* Docimo SG, Canning DA, Khoury AC eds. 5 th Ed. London: Informa Healthcare UK Ltd. 2007:655-662.
48. Kasirga E, Akil I, Yilmaz O, Polat M, Gözmen S, Egemen A. Evaluation of voiding dysfunction in children with chronic functional constipation. *Turk J Pediatr.* 2006;48:340-343.

49. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:11-17.
50. Feldman AS, Bauer SB . Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:139.
51. Alon US ST. Urolithiasis. In: Kher KK SH, Makker SP, eds. *Clinical Pediatric Nephrology*. 2th Ed. India: Informa UK Ltd. 2007 :539-552.
52. Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr*. 1998;87:549.
53. Mårild S, Wettergren B, Hellström M, Jodal U, Lincoln K, Orskov I, et al. Bacterial virulence and inflammatory response in infants with febrile urinary tract infection or screening bacteriuria. *J Pediatr*. 1988;112:348.
54. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. *J Infect Dis*. 2007;195:1227.
55. Jantusch BA, Criss VR, O'Donnell R, Wiedermann BL, Majd M, Rushton HG, et al. Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *J Pediatr*. 1994;124:863.
56. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med*. 1989;320:773.
57. Behrman, Kliegman R, Jenson H. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16 th ed. WB Saunders Company. 2000; 546:1621–1625.
58. Akbal C, Kaefer M. The ureter. In: The Kelalis–King–Belman Docimo SG, Canning DA, Khoury AC, eds. *Textbook of Clinical Pediatric Urology*. vol: 5, London: Informa Healthcare UK Ltd. 2007:541-553.
59. Stephens FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1962;87: 669-680.
60. Decter RM. Vesicoureteral reflux: Pathogenesis, nephropathy, and management. *Rev Urol*. 2001;3: 172-178.
61. Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol*. 1969; 102:504–509.
62. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. In Avner E, Harmon W, Niaudet P Eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004:1027-1048.

63. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J Urol* 1989;142: 494-498.
64. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Ishihara Y, Kotsuji F, Mayumi M. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int.*1999;55:1486.
65. Van Eerde AM, Meutgeert MH, de Jong TP, Giltay JC Vesico-ureteral reflux in children with prenatally detected hydronephrosis: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:463.
66. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol.* 2010;184:1145.
67. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med.* 2003; 348:195.
68. Hatch DA, Ouwenga MK. Pediatric Urology. In: Henkin RE, Bova D, Dillehay GL, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, Zimmer AM, eds. Philadelphia: Mosby-Elseiver; 2006:1089-1107.
69. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, Zurakowski D, Share JC, Bar-Sever Z, et al. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol.* 1997;157:2287-2290.
70. Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1992;148:1750-1754.
71. Arena F, Romeo C, Crucetti A, Centonze A, Basile M, Arena S, Romeo G. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir.* 2001; 23:31-34.
72. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics.* 1981; 67: 392-400.
73. Alain V. Toll-like receptors and renal bacterial infections. *Chang Gung Med J.* 2008; 31: 525-537.
74. Moerallo W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;74:1253-1265.

75. Roberts JA, Roth JK, Domingue G, Lewis RW, Kaack B, Baskin G: Immunology of pyelonephritis in the primate model. VI. Effect of complement depletion. *J Urol*. 1983; 129: 193-196.
76. Majd M and Rushton HG: Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med*. 1992; 22: 98-111.
77. Androulakakis PA, Ransley PG, Risdon RA, Sorger K, Hohenfellner R: Microvascular changes in the early stage of reflux pyelonephritis. An experimental study in the pig kidney. *Eur Urol*. 1987;13: 219-223.
78. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemictissue injury. *N Engl J Med*. 1985; 312: 159-163.
79. Jakobsson B, Soderlundh S. Diagnostic significance of 99 m Tc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1992;67: 1338-1342.
80. Benador D, Benador N. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr*. 1994; 124:17-20.
81. Obling H, Claesson I, Ebel K, Seppänen U, Smellie JM, Tamminen-Möbius T, Wikstad I. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: The International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992;148:1653-1656.
82. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics* 1999;103:843-852.
83. Lee YJ, Lee JH, Park YS. Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: a prospective clinical study. *J Urol*. 2012;187:1032-1036.
84. Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr*. 2012; 55:367-370.
85. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol*. 2007;178:647-651.

86. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2006;176:1152-1156.
87. Chen JJ, Mao W, Homayoon K, Steinhardt GF. A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2004;171:1907-1910.
88. Naseer SR and Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: A prospective evaluation. *J Urol.* 1997;158:566-568.
89. Rushton HG, Majd M, Jantusch B, Wiedermann BL, Belman AB. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99m technetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol.* 1992;147:1327-1332.
90. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercaptosuccinic acid literature. *J Urol.* 2009;181: 290-297.
91. Gonzalez E, Papazyan JP, Girardin E. Impact of vesicoureteral reflux on the size of renal lesions after an episode of acute pyelonephritis. *J Urol.* 2005;173: 571-574.
92. Jacobsan SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J* 1989;299:703-706.
93. Vallee JP, Vallee MD, Geenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1999; 53:812-815.
94. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Caliskan S, Peru H, Cengiz N, Söylemezoğlu O. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:797-806.
95. Escherich T. Die Darmbakterien des Neugeborenen und Säuglings. *Fortschr. Med.* 1885; 3:515-522.
96. Töreci K, “Escherichia türleri” Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri.* 2002;1564-1574.

97. Todar K. University of Wisconsin-Madison Department of Bacterology. Pathogenic E.coli. Available from: URL : <http://textbookofbacteriology.net/e.coli.html>. 20 Nisan 2018.
98. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi Kitabı, 10.Baskı, Bağışık Yanıt ve Temelleri, İzmir: Barış Yayınları, 2002; 303-317.
99. Bilgehan H. “Escherichia” Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları.10. baskı. İzmir: Barış yayınları, 2000:1-3.
100. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. Baskı. Ankara: Fakülteler Kitabevi. 2000; 285-302.
101. Palaniappan M.U.R, Zhang Y, Chiu D, Torres A. Differentiation of Escherichia coli pathotypes by oligonucleotides pottedarray. J Clin Microbiol. 2006; 44: 1495-1501.
102. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic E.coli Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. Int J Nephrol. 2012; 2012.
103. Johnson J.R, Russo, T.A. Extraintestinal pathogenic Escherichia coli: “The other bad E. coli”. J Lab Clin Med. 2002; 139 : 155-162.
104. Escobar-Páramo P, Grenet K, Le Menac’h A. Large-scale population structure of human commensal Escherichia coli isolates. J Appl Environ Microbiol. 2004; 70: 5698–5700.
105. Rasmussen L, Ejrnaes S, Lundgren B. Virulence factors and phylogenetic grouping of Escherichia coli isolates from patients with bacteremia of urinary tract origin relate to sex and hospital. Int J Med Microbiol. 2012; 302: 129-134.
106. Hacker J, Kaper J. Pathogenicity islands and the evolution of microbes. Annu Rev Microbiol. 2000; 54: 641-679.
107. Dhakal B. K, Kulesus R, Mulvey A. M. Mechanisms and consequences of bladder Cell invasion by uropathogenic Escherichia coli. Eur J Clin Invest Reviews. 2008;38:2-11.
108. Tarchouna M, Ferjani A, Ben-Selma W. Distribution of uropathogenic virulence genes in E. Coli isolated from patients with urinary tract infection. Int J Infect Dis. 2013; 17: 450-453.
109. Oelschlaeger A.T, Dobrindt U, Hacker J. Pathogenicity islands of uropathogenic E.coli and the evolution of virulence. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19 : 517-21.

110. Mougeot B. F. Gunter, W. N. and Donnenberg, S. M. Uropathogenic *Escherichia coli*, In Donnenberg, S. M. Ed. *Escherichia coli* Virulence Mechanism of a Versatile Pathogen, Elsevier, 2000: 239-268.
111. Pitout J.D. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: a combination of virulence with antibiotic resistance. *Front Microbiol.* 2012; 3: 1-7.
112. Firoozeh F, Saffari M, Neamati F, Zibaei M. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis and pyelonephritis. *Int J Infect Dis.* 2014; 19:219-222.
113. Antao E, Wieler H. L, Ewers C. Adhesin threads of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Gut Pathog.* 2009; 10:1:22-12.
114. Spurbeck R. R, Mobley H. L. Uropathogenic *Escherichia coli*. *Escherichia coli, Pathotypes and Principles of Pathogenesis.* 2th ed. Elsevier .2013 :275-304.
115. Arısoy M, Aysev D, Ekim M, Özel D, Köse K, Özsoy D, Akar N. Detection of virulence factors of *Escherichia coli* from children by multiplex polymerase chain reaction. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 170-173.
116. Farshad S, Emamghorashi F. The prevalence of virulence genes of *E.coli* strains isolated from children with urinary tract infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20: 613-617.
117. Synder JA, Haugen BJ, Lockett V et al. Coordinate Expression of Fimbria in Uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect and Immunity*, 2005; 75:88-7596.
118. Ragnarsdóttir B, Lutay N, Grönberg-Hernandez J. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol.* 2011; 8: 449–468.
119. Müller C. M, Aberg A, Strasevičiene J. Type 1 fimbriae a colonization factor of uropathogenic *Escherichia coli*, are controlled by the metabolic sensor CRP-cAMP. *PLoS Pathog* 2009; 5(2).
120. Schwann W.R. Regulation of *fim* genes in uropathogenic *Escherichia coli*. *World J Clin Infect Dis.* 2011; 1: 17-25.
121. Naveen R, Mathai E. Some virulence characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* in different patient groups. *Indian J Med Res* 2005; 122: 143-147.
122. Labigne-Roussel A. F, Schmidt M. A, Walz W. Genetic organization of the afimbrial adhesion operon and nucleotide sequence from a uropathogenic *Escherichia coli* gene encoding an afimbrial adhesion. *J Bacteriol.* 1985; 162 : 1285-1292.

123. Küçükbaşmacı Ö, Büyükbaba-Boral Ö, Öğüt T, Susever S. Escherichia coli strainlerinde çeşitli antibiyotiklere direncin hemolizin üretimi ve tipleri ile ilişkisi, Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2003; 33:211-213.
124. Wiles J.T, Kulesus R. R, Mulvey A. M. Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic Escherichia coli. Exp Mol Pathol. 2008; 85:11-19.
125. Mansson L.E, Kjall P, Pellett S. Role of the lipopolysaccharide- CD14 complex for the activity of hemolysin from uropathogenic Escherichia coli. Infect Immun. 2007; 75: 997–1004.
126. Uhlen P, Laestadius A, Jahnukainen T, Söderblom T. α -Haemolysin of uropathogenic E.coli induces Ca²⁺ oscillations in renal epithelial cells. Nature. 2000; 405: 694-697.
127. Hoffmann C, Schmidt G. CNF and DNT. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2004; 152: 49-63.
128. Curova K, Kmetova M, Vargova R. Toxins of Escherichia coli Isolated from Blood Culture. Clin Microbiol. 2014; 3: 1-5.
129. Carbonetti NH, Boonchai S, Parry SH, Väisänen – Rhen V, Korhonen TK, Williams PH. Aerobactin-mediated iron uptake by Escherichia coli isolates from human extraintestinal infections. Infect Immun. 1986; 51: 966-968.
130. Hagan E. C., Mobley H. L. T. Haem acquisition is facilitated by a novel receptor Hma and required by uropathogenic E. Coli for kidney infection. Mol Microbiol. 2009;71: 79-91.
131. Erdoğan Ö, Öner A. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonları. T Klin Pediatri 2002; 11: 221-235.
132. Bacius V, Verrier-Jones K. Urinary tract infection. In: Cochat P, ed. European Society for Pediatric Nephrology Handbook. Medcom, Lyon, 2002: 153-157.
133. Mori R, Lakhanpaul M, Jones K, V. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. BMJ. 2007; 335: 395–397.
134. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics. 2011;128:595-610.
135. Jakobsson B, Esbjorner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. Pediatrics. 1999; 104: 222-226.

136. Jones KV. Urinary tract infection in infancy and childhood. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998: 1261-1275.
137. Hansson S, Jodal ULF. Urinary tract infection. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE , eds. Pediatric Nephrology. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore 1999; 835–850.
138. Nayir A, Emre S, Sirin A, Bulut A, Alpay H, Tanman F. The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. Vaccine. 1995;13: 987- 990.
139. Rushton HG. Urinary tract infections in children. In: Rushton HG, Greenfield SP, Eds. The Pediatric Clinics of North America Pediatric Urology. Philadelphia: WB Saunder Company, 1997; 44: 1133-1169.
140. Elder JS. Urinary tract infection. In: Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. Nelson Textbook of Pediatrics. 18 th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007: 2223-2228
141. Noyan A. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında tanı, tedavi ve görüntüleme yöntemleri. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2004; 2: 138-144.
142. Hellerstein S. Urinary tract infection. Med J 2002; 3: 2–6.
143. Rachmiel M, Aladjem M, Starinsky R, Strauss S, Villa Y, Goldaman M. Symptomatic urinary tract infections following voiding cystourethrography. Pediatr Nephrol. 2005; 20: 1449-1452.
144. Evans JH. Investigation of urinary tract infections in children. Cur Pediatr. 2006; 16: 248-253.
145. Dönmez O. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. Güncel Pediatr. 2003; 1: 50-58.
146. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: A review of experimental and clinical studies. J Urol. 1992; 148: 1726
147. Rushton, H. G. Urinary tract infections in children: epidemiology, evaluation, and management. Pediatr Clin North Am. 1997; 44: 1133-1169.
148. Piepsz A. Cortical scintigraphy and urinary tract infection in children. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17: 560-562.
149. Sty JR, Pan CG. Genitourinary imaging techniques. Pediatr Clin North Am. 2006; 53: 339-361.

150. Tamgaç F, Erselcan T. Klinik Uygulamada Nükleer Tıp. İstanbul: Ünal Ofset, 2001; 120–140.
151. Donoso G, Kuyvenhoven JD, Ham H, Piepsz A. Tc-99m MAG3 diüretic renography in children: a comparison between F0 and F+20. Nucl Med Com. 2003; 24: 1189–1193.
152. Tarchouna, M., Ferjani, A., Ben-Selma, W., Boukadida, J. Distribution of Uropathogenic Virulence Genes in *Escherichia coli* Isolated from Patients with Urinary Tract Infection. Int J Infect Dis. 2013 ;17: 450-453.
153. Ling, J. M. L. Chan E. W, Cheng, A. F. Surveillance of Antibiotic Resistance in the Community: An Approach to Reducing Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. Hong Kong Med J. 2006 : 15-17.
154. Wu C. Y, Chiu P. C, Hsieh K. S, Chiu, C. L, Shih C. H., Chiou, Y. Childhood UTI: A Clinical Analysis Of 597 Cases. Acta Paediatr. 2004; 45: 328-333.
155. Güneş H, Donma MM, Nalbantoğlu B, Aydın M, Kaya AD, Topçu B. Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran çocuklarda idrar örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları. Cumhuriyet Tıp Derg. 2013; 35: 1-8.
156. Yüksel S, Öztürk B, Özçakar ZB. et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogenes and evaluation of empirical treatment in Turkish Children with urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2006;28:413-416.
157. Wang P-Y, Chang H-C, Lei R-L, Kao J-k, Wu C-L, Lee C-H, et al. Personal history and physical examination in Judgment of Urinary Tract Infection in Children Aged 3 Months to 2 Years. Pediatrics & Neonatology. 2016;57:274-279.
158. Sureshkumar P, Jones M, Cumming RG, Craig JC. Risk factors for urinary tract infection in children: A population-based study of 2856 children. J Pediatr. 2009;45:87-97.
159. Pouladfar G, Anvarinejad M, Abbasi P , Amirmoezi F , Zare S. The antibiotic susceptibility patterns of uropathogens among children with urinary tract infection. Shiraz Med. 2017;96:7834
160. Akçay T, Taskın N, Akçay A, S. Keles E, Kıyak A, Alde R A, Arslan M, Yüksel A. Üriner Sistem İnfeksiyonlarına Tanısal Yaklaşım. İstanbul Tıp Dergisi. 2004; 1: 27–30.
161. Sibel Dallı, İlhan T, Aydın Ece. İdrar yolu enfeksiyonu bulunan çocuklarda üriner sistem anormallikleri sıklığı . Tıp Araştırmaları Arşivi. 2016; 1: 11-17.

162. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Patel Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics*. 2015;136:13.
163. Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, Mathews R, Keren R, Chesney RW, Moxey-Mims M, Greenfield SP, RIVUR Trial Investigators The RIVUR trial: profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux. *Pediatrics*. 2013;132:34.
164. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*. 1997;100:228-232.
165. Bulum B, Özçakar Z.B, Kavaz A, Hüseyinova M, Ekim M, Yalçinkaya F Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life. *Acta Pediatr*. 2014;103:454.
166. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. *Pediatrics*. 2016;138:3026.
167. Alon S. Should renal ultrasonography be done routinely in children with first urinary tract infection. *Clin Pediatr*. Philadelphia. 1999; 38: 21-25.
168. Topal Y. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu: güncel veriler eşliğinde bir değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2018;10: 26-33.
169. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, Montini G, Rodrigo C, Taskinen S, Tuerlinckx D, Shope T 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;168:893.
170. Mahyar A, Ayazi P, Mavadati S, et al. Are clinical, laboratory, and imaging markers suitable predictors of vesicoureteral reflux in children with their first febrile urinary tract infection. *Korean J Urol*. 2014; 55:536-541.
171. Yılmaz İ, Peru H, Yılmaz F.H, Sekmenli T, Çiftçi İ, Kara F. Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116:542-547.
172. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, et al. Diagnostic accuracy of the quantitative c-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in urinary tract infections among infants and children. *Malays J Med Sci*. 2013; 20:40-46.

173. Peru H, Bakkaloğlu SA, Söylemezoğlu O. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *Int Urol Nephrol*. 2009; 41:947-951.
174. Ribić R, Meštović T, Neuberg M, Kozina G. Effective anti-adhesives of uropathogenic *Escherichia Coli*. *Acta Pharm*. 2018;68:1-18.
175. Emamghoraishi F, Farshad S, Kalani M. Relationship between O serotype and virulent genes in *Escherichia coli* causing urinary tract infection. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5:234-237.
176. J Hopkins W. Identification of virulence genes in uropathogenic *Escherichia coli* by multiplex polymerase chain reaction and their association with infectivity in mice. *Urology*. 2002; 60 :537-541.
177. Ruhi M.Z, Özenci H , Ataoğlu H, Aysev D. Üriner Sistem İnfeksiyonu Bulunan Çocukların İdrarlarında İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Virulans Faktörleri ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2000; 30: 85-92.
178. Koreň J1, Čurová K, Kmet'ová M, Siegfried L, Jankó V, Kovács L, Hupková H, Luha J. Involvement of virulence properties and antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains causing pyelonephritis in children. *Folia Microbiol (Praha)*. 2013; 58: 53-59.
179. Hashemizadeh Z, Kalantar-Neyestanaki D, Mansouri S .Association between virulence profile, biofilm formation and phylogenetic groups of *Escherichia coli* causing urinary tract infection and the commensal gut microbiota: A comparative analysis. *Microb Pathog*. 2017; 110:540-545.

