

Çocukluk Çağı Üriner Sistem Enfeksiyonları

Dr. İsmail İŞLEK, Dr. Mahmut ÇAKIR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Çocukluk Çağı Üriner Sistem Enfeksiyonları. Üriner sistem enfeksiyonları çocuklarda sıklıkla karşılaşılan sorunlardan birisidir. Genellikle ilk iki yaş içinde tanı konulur. Enfeksiyon küçük çocuklarda renal skar gelişmesine yol açtığından, renal fonksiyonları korumak ve kalıcı renal hasarı önlemek için erken tanı ve uygun tedavi çok önemlidir. Vezikoureteral reflü, obstrüktif malformasyon gibi konjenital üriner anomalilere sahip çocuklarda komplike üriner enfeksiyon gelişerek ileride hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği ve gebelik komplikasyonları gibi uzun süreli sekillere neden olabilmektedir. Burada çocuklarda üriner enfeksiyonların tanı ve tedavi yaklaşımı gözden geçirildi.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem enfeksiyonu, çocukluk çağı

✓ **Urinary Tract Infections in Childhood**

Urinary tract infections in childhood. Urinary tract infections are common healthy problem in childhood and are generally diagnosed in the first two years of life. Since infection in infancy often leads to kidney scarring, it is important that provision should be made for the prompt diagnosis and management of urinary tract infections in infancy. Complicated urinary tract infections occur in young children with congenital anomalies such as vesicourethral reflux, obstructive malformations and may lead to long-time consequences such as end stage renal failure, hypertension, and pregnancy complications. Here, we reviewed the diagnosis and management of urinary tract infections in children.

Key words: Urinary tract infection, childhood

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) çocuklarda sık görülen enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Puberte öncesinde kızların %3-5'i ve erkeklerin %1-2'si en az bir kez semptomatik ÜSE geçirmektedir⁽¹⁾. Duyarlı kimselede ÜSE sık rekürrens gösterir ve bu hastalarda renal fonksiyonları korumak ve kalıcı renal hasarı önlemek için erken tanı ve uygun tedavi çok önemlidir. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren nedenlerin %5-20'ini çocukluk döneminde vezikoureteral reflü (VUR) ile birlikte geçirilmiş ÜSE sonucu gelişen renal skar oluştururken⁽²⁾ ülkemizde bu oran %32'ye çıkmaktadır^(3,4). ÜSE sonucu renal skar 1 yaş altında daha sıklıkla gelişmektedir. Beş

yaş altındaki çocuklarda geçirilen ÜSE sonucu ileri yaşlarda hipertansiyon gelişme riski 1:100, renal yetmezlik gelişme riski 1:500 oranlarında bildirilmektedir⁽⁵⁻⁷⁾.

Epidemiyoloji

ÜSE çocuklarda görülen bakteriyel enfeksiyonların en sık nedenlerinden birisidir. Genelde ÜSE kızlarda daha sık görülmele birlikte yenidoğan ve erken infant döneminde erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Bunun nedeni henüz açık değildir⁽⁸⁾. Yenidoğan ve erken infant döneminde semptomatik ÜSE'nin prevelansını belirlemek oldukça zordur. Yenidoğan döneminde genel bakteriüri %1-1.43 arasında olup erkek bebeklerde 2.8-

5.4 kat daha sıktır. Ateşli infant ve küçük çocuklarda yapılan incelemelerde ÜSE görülme oranı %5.3 olarak belirlenmiştir⁽⁹⁾. Götteborg'ta yapılan prospektif bir çalışmada 1 yaş içindeki bebeklerde suprapubik aspirasyonla bakteriüri erkeklerde %2.5 kızlarda %0.9 olarak saptanırken semptomatik bakteriüri ise erkeklerde %1.2 kızlarda %1.1 bulunmuştur. Genel olarak ilk yaşta erkeklerde %3.7 kızlarda %2 olarak bakteriüri saptandı⁽¹¹⁾. Bir yaşından sonra ÜSE kızlarda daha sık görülmeye başlanmaktadır. 2-14 yaş arasında semptomatik ÜSE riski erkeklerde 1.6/1000/yıl, kızlarda 3.8/1000/yıl olarak bildirilmektedir. APN ilk atağı ilk iki yaş içinde pik yaparken sistitin ilk atağı ise 2-4 yaş arasında pik yapmaktadır. Asemptomatik bakteriüri (ABU) 2 ayın altında kızlarda %0.18, erkeklerde %1.5 bulunmuştur. İlk bir yaş içinde ise kızlarda %0.9, erkeklerde %2.5 olarak saptanmıştır. Okul öncesinde (5 yaş ve altı) ABU kızlarda %0.7-1.9 erkeklerde %0.04-0.02 bulunmuştur. Okul çağındaki 6-18 yaş arası kız çocukları belirgin olarak daha sık etkilenmektedir. ABU bu grupta kızlarda %1 bulunurken erkeklerde bu oran çok düşüktür (%0.03-0.2). Nozokomiyal ÜSE çocuklarda sık değildir ve 1000 yatan hastada 14.2 sıklıkta bulunmuştur. Üriner sistemde yabancı cisim, kateter ÜSE riskini artırmaktadır⁽⁸⁻¹²⁾. Okul çağı öncesinde sünnetli çocuklarda semptomatik ÜSE insidansının yaşa bağımsız olarak sünnetsiz çocuklara oranla belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾.

Etiyoloji

Komplikasyonsuz üriner enfeksiyonların çoğundan enterobakteria ailesi denilen gram negatif aerobik basiller sorumludur. Bu ailede E. Coli, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Providencia, Morganella, Serratia ve Salmonella türleri yer almaktadır.

Çocuklarda ilk üriner enfeksiyonun %80-90 etkeni E.coli'dir. Proteus spp komplike olmayan sistitli erkek çocuklarda %30 oranda sorumludur. Proteus alkali idrar ve taş oluşumuna yol açabilir. Virulansı zayıf olan Enterococ, Pseudomonas, S.aureus, S.epidermidis, H.influenzae, Grup B streptokok gibi etkenler üriner sistemde konjenital malformasyonu veya disfonksiyonu bulunan çocuklarda rekürren ÜSE'ye neden olmaktadır. Adenovirus tip 11, 12 ise daha çok hemorajik sistit etkeni olarak görülür. S.saprophyticus her iki cins adolesanda akut ÜSE'nun %30 etkenidir. Dışkıda anaerobik flora E. Coli'den 100-1000 kat fazla bulunmasına rağmen nadiren ÜSE'ye neden olmaktadır⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

Patogenez

Bakterinin üriner sisteme ulaşması; üretradan assenden yolla, barsaktan üriner yola invazyon, hematogen yayılım ile veya sünnetsiz çocukta prepusyumdan oluşmaktadır. Kızlarda kısa üretra assenden yol bulaşımını kolaylaştıran bir faktördür. Sünnetsiz çocuklarda ÜSE sünnetli çocuklardan on kat daha sık görülmektedir. Peritüretral alanda normal bakteriyel florayı aerob ve anaerob bakteriler oluşturur ve patolojik mikroorganizmalara karşı defans oluştururlar. İnfeksiyonun ilk adımı bu bölgenin florasının bozulması ve gram negatif suşlarla (özellikle Escherichia coli) kolonize olmasıdır. Bu genellikle antibiyotik kullanımıyla uyarılmaktadır. Bakterinin üst üriner sisteme çıkması VUR veya obstrüktif üropati varlığı ve bakterinin üroepitel hücrelere aderans kapasitesiyle (bazı E. coli suşları) ilişkilidir. Üriner sistem enfeksiyonunun patogenezinde bakterilerin sahip oldukları bazı özellikler önemli rol oynamaktadır. Örneğin adezinler bakterinin üroepitel hücrelerinin yüzey reseptörlerine spesifik olarak bağlanmasını ve

invazyonunu sağlayarak üriner türbülans etkisinden dolayı bakteriyi atılmaktan kurtarmaktadır⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

E. coli virulans faktörleri:

O antijeni (endotoksin): Toksik etkili, ateş ve inflamasyon nedenidir.

K antijeni: Fagositoza rezistansı sağlayarak bakteri yaşamını uzatır.

Serum bakterisidal etkiye rezistans: Bakterinin dokuda yaşamasını sağlar.

Adeziv kapasite: Üriner yolda bakterinin persistensini sağlar. Piyelonefritli kızların %70'inde adezinlere sahip E. coli sorumludur.

Bazı suşlar sıklıkla birkaç faktöre birden sahiptir. Akut piyelonefrit (APN) nedeni 113 E. coli suşunun %44'ü 3 veya 4 faktöre sahiptir. Asemptomatik bakteriüri nedeni olan 117 E. coli suşunun %22'sinde hiç bir virulans faktörü yoktur, ancak %10'u 3 faktöre sahiptir.

P-fimbria: E. colinin en önemli yapışma mekanizmasıdır. P-fimbriyalı bakteri P kan grubu sistemi antijenleri içeren glikolipid reseptörlerine bağlanabilmektedir. Üroepitel hücrelerinde yüksek oranda bu reseptörleri taşıyan bireylerde sıklıkla semptomatik ÜSE gelişmektedir⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Predispoze Faktörler

ÜSE'li çocukların incelenmesinde enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler arasında vezikoüreteral reflü %30, obstrüksiyon kızlarda %2, erkeklerde %10, çift boşaltıcı sistem %7.5 ve daha küçük oranlarda renal kistler, diğer anomaliler tanımlanmıştır⁽¹⁶⁾. Yenidoğanlarda ise VUR ve obstrüksiyon daha yüksek oranlarda gözlenmiştir. 5 yaş altında VUR tanımlanması renal skar bakımından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Sünnetsiz çocuklar sünnetli olanlara kıyasla daha yüksek oranda ÜSE geçirmektedirler. Bu risk yaşla ilişkili

değildir. Okul öncesi dönemde ÜSE sünnetsiz çocuklarda %6.3 oranda saptanırken sünnetli olanlarda %1.4 gözlenmiştir⁽¹³⁾.

Rekürrens

Kızlarda daha siktir, ilk yılda %30, 5 yılda %50 rekürrens gelişir. Erkeklerde ise rekürrens düşüktür, 1 yaşından sonra %15-20 olup multiple rekürrens nadirdir^(12,17).

Klinik Bulgular

ÜSE semptomları yaşa göre ve enfeksiyonun üriner sistemdeki lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterir. Yenidoğan döneminde yavaş ağırlık kaybı, vücut ısısında labilite, beslenme güçlüğü, irritabilite, kusma, abdominal distansiyon ve sarılık gibi nonspesifik semptomlarla karakterizedir. Sepsis sıklıkla ÜSE'ye eşlik eder ve olguların %30'unda kan ve idrar kültürlerinde aynı mikroorganizma üretilir^(8,12,14,17).

Yenidoğandan bir yaşa kadar olan bebeklerde semptomlar nonspesifik olmakla birlikte ateş, irritabilite, hasta görünüş, beslenmeyi red etme, kusma ve ishal, sarılık, abdominal distansiyon görülebilir. Okul öncesi ve okul dönemi çocuklarında semptomlar enfeksiyonun lokalizasyonuna bağlıdır. Sıklıkla dizüri, idrar sıkışması ve pollakiüri gibi sistit ve alt ÜSE bulguları görülür. Özellikle kız çocuklarda gündüz ve gece idrar kaçırma gözlenebilir. Bel ağrısı, ateş ve kostovertebral açılı hassasiyeti gibi bulgular APN'i destekler. Sistitte 38°C ateş olabilir, 38.5°C ve üzerinde bir ateş APN lehinedir^(8,12,14,17-19).

Makroskopik hematüri de ÜSE'de sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur. Bir çalışmada ÜSE'li çocuklarda makroskopik hematüri %26 sıklıkta bulunmuş, erkeklerde kızlardan 5 kat daha sık saptanmıştır. Hipertansiyon sistit veya APN'de nadiren görülen bir bulgudur. APN seyrinde akut böbrek yetmezliği nadirde olsa gelişebilir. Rekürren proteus en-

feksiyonlarında hiperamonyemi, alkali idrar ve ateş oluşumu görülebilir. Değişik yaş gruplarındaki çocuklarda görülen klinik semptom ve bulgular Tablo I'de gösterilmiştir^(20,21). ÜSE'li çocuklarda fizik incelemede dikkat edilmesi gereken bazı bulgular Tablo II'de özetlenmiştir⁽²²⁾. Bu bulgular allta yatan gizli bir nöropatiyi, anatomik anormaliteyi kuvvetle düşündürülebilir.

değildir. İdrar kültürü ile tanı konulan ÜSE'li bir yaş altındaki çocukların %50'den fazlasında piyüri gösterilememiştir. Ayrıca ÜSE dışında bir çok durumlarda da steril piyüri görülebilmektedir (Tablo III). Sabah idrarında düşük dansite saptanması piyelonefrit lehine kabul edilir^(12-14,17,20).

Nitrit testi; üriner patojenlerin nitratı nitrite indirgemesi esasına dayanır. Ancak sen-

Tablo I. Değişik yaş gruplarındaki çocuklarda klinik bulgular⁽²⁰⁾

Yaş	Semptom ve bulgular
Yenidoğan, infant (0-1 yaş)	Hipotermi, hipertermi, büyüme geriliği, kusma, ishal, sepsis, iritabilite, letarji, sarılık, kötü kokulu idrar
Yürüme ve oyun çağı (1-5 yaş)	Karın ağrısı, kusma, ishal, anormal işeme şekli (inkontinas, enürezis), büyüme geriliği
Okul çağı (6-12 yaş)	Dizüri, idrar sıkışması, pollakiüri, karın ağrısı, anormal işeme şekli (inkontinas, sekonder enürezis), kötü kokulu idrar, ateş, kabızlık
Adölesan (13-20 yaş)	Dizüri, idrar sıkışması, pollakiüri, kötü kokulu idrar, ateş

TANISAL YAKLAŞIM

Laboratuvar incelemelerin üç amacı vardır: 1) tanı konulması, 2) ürolojik anormaliteyi saptamak, 3) enfeksiyonun lokalizasyonunu saptamak (sistit veya piyelonefrit)⁽⁸⁾.

İdrar İncelemesi

Her zaman kolaylıkla yapılabilen basit bir testtir. Santrifüje edilmiş idrar sedimentinde ışık mikroskopunda X400 büyütme ile her alanda 5 ve üzeri lökosit varlığı piyüri olarak kabul edilir⁽²⁰⁾. Bu semikantitatif sayı idrarın hazırlanmış faktörlerine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle daha standart bir kriter olarak santrifüje edilmemiş bir idrarda sayım kamarası ile erkeklerde 10/μl'den fazla, kızlarda 50/μl'den fazla lökosit saptanması piyüri olarak tanımlanmaktadır⁽¹²⁾. Piyüri olmayan ÜSE, semptomatik ÜSE aleyhinedir. Ancak piyüri bir yaş altındaki çocuklarda güvenilir bir bulgu

sitivitesi %30-50'dir. Dipstik şeklinde evde ailelerin idrar kontrolleri için kullanımı uygundur. Bu testte idrar bekletilmeden incelenmelidir. Prepusiyumda kolonize bakteriler yalancı pozitifliği artırır. Fazla sıvı

Tablo II. ÜSE'de Fizik Muayenede Dikkat Edilmesi Gereken Bulgular⁽²²⁾

1. Meatal stenoz
2. Anal sfinkter tonusunda bozulma
3. Fekal birikme
4. Alt vertebra muayenesi
 - a. Sakral genezis
 - b. Gizli spinal defekt bulguları
 - Fokal kıllanma artışı
 - Sakral gamze veya fistül
 - Anormal gluteal kıvrım
 - Lipoma
 - Kemik yapıda düzensizlik
5. Labial füzyon

Tablo III. Steril piyüri görülen durumlar⁽⁸⁾

Ateş
Dehidratasyon
Balanit, vulvit, vajinit
Viral enfeksiyon varlığı
Polio aşısı sonrası
Akut apandisit
Üretra travması
Renal tüberküloz
Glomerülonefrit,
Renal tübüler asidoz,
İnterstisyel nefrit,
Renal kistik hastalık,
Ürolitiazis

alımında ve Pseudomonas varlığında negatif sonuç verir^(10,12).

Lökosit esteraz; piyüri ile korelasyon gösterir, pozitif prediktif değeri %50'dir

İdrar incelemesinde santrifüj edilmemiş idrarda direk mikroskopide bakteri görülmesi 105 bakteri/ml olduğunun göstergesidir. Hematüri semptomatik ÜSE'de sıklıkla vardır. Akut sistitde makroskopik hematüri %20-25 oranda görülmektedir. Hematüri veya albuminüri saptanmasının ÜSE tanısında bir değeri yoktur^(12,14,17,20).

İDRAR KÜLTÜRÜ

Pozitif idrar kültürü ÜSE tanısı için altın standart laboratuvar test olarak kabul edilir. Ancak yalancı pozitif sonuç gereksiz tedaviye, yalancı negatif sonuç ise böbrekte ilerleyici hasara neden olabileceğinden idrar örneğinin kontamine olmadan, dikkatle, doğru şekilde alınması en önemli noktadır^(12,14,17).

İdrar Alma Teknikleri

Orta akım idrarı; küçük çocuklarda uygulama zorluğu vardır. Kontaminasyon riski daima bulunur. daha doğru sonuç alabilmek için iki kez kültür yapılmalıdır.

İdrar torbası kullanımı; sağlıklı çocukların %10'unda 50.000 kol/ml gibi kontaminasyon olabilmektedir. Tek bir sonuç ile ÜSE tanısı konulması doğru değildir, idrar kültürü yinelenmelidir.

Suprapubik aspirasyon; kontamine olmadan idrar alınabilen en iyi tekniktir (altın standart), ancak bir yaş altındaki çocuklarda tercih edilir

Kateterizasyon; nadiren kullanılır, enfeksiyonun ilerleme riski ve olumsuz psikolojik etkileri vardır. ÜSE tanısında kullanılan testlerin sensitivite ve spesifiteleri ile yorumları Tablo IV'te özetlenmiştir.

Suprapubik aspirasyonda herhangi sayıda üreme anlamlıdır. Kateter ile kültür sonucunda 1000-10.000 koloni/ml anlamlı kabul edilir. Orta akım idrar kültüründe anlamlı sonuç (100.000 bakteri/ml olmalıdır. Tek idrar örneği ile yapılan idrar kültüründe gerçek bakteriüri ancak %70-80'inde saptanabilmektedir.

Klinik bulgularla kültür sonuçlarının kombinasyonu tanı için yeterlidir. Asemptomatik çocuklarda tedavi başlamadan önce ikinci bir idrar örneği incelenmelidir^(8,12-20,22).

ÜSE'nin Lokalizasyonunun Saptanması

Enfeksiyonun lokalizasyonunu belirlemek tedavinin seçimi ve prognoz için çok önemlidir. Bununla birlikte çocuklarda üriner enfeksiyonun lokalizasyonunu belirlemek için çeşitli testler kullanılmakta ise de hiçbirisi altın standart yöntem olarak kabul edilemez^(8,12-20,23).

1. Üretral kateterizasyon veya mesane yıkama tekniği; bebek ve küçük çocuklarda zordur. Böbrekten intermittant bakteri salınımı sonucu yanlış negatif sonuç verebilir, VUR varsa yanlış pozitiflik söz konusudur.

2. Renal inflamasyona konakçı reaksiyonunun belirlenmesi;

Tablo IV. ÜSE Tanısında Kullanılan Testlerin Sensitivite ve Spesifiteleri^(11,20)

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	
Kimyasal			
Nitrit	30-90	90-95	Yanlış negatif sonuç; dilüe idrar, diyetle yetersiz nitrat alımı, enzimi olmayan bakteri
Lökosit esteraz	50-75	80	Piyüri ile bakteriüri arasındaki ilişki zayıftır
Mikroskopik inceleme			
Piyüri	30-80	30-80	Piyüri ile bakteriüri arasındaki ilişki zayıftır
Gram boyama*	90	-	İdrarda 100.000 bakteri/ml olmalıdır
Mikrobiyolojik			
Orta akım idrar kültürü	80-98	80	İdrarın kontrol edebilen büyük çocuklarda yapılabilir. Multipl örnek alınması sensitiviteyi artırır.
Kateterizasyon	90-95	80-90	>100.000 bakteri/ml anlamlı sonuç Kontaminasyon sıktır, yanlış pozitif sonuç verebilir
Suprapubik aspirasyon	>95	>95	Kontaminasyon riski yok, herhangi bir sayıda bakteri üremesi anlamlı

*: Santrifüje edilmemiş idrarın direk gram ile boyanması

a) Renal konsantrasyon kapasitesinde azalma; renal enfeksiyondan sonra bir kaç hafta devam eder.

b) Bakterilere karşı antikorların saptanması; renal tutulum için oldukça anlamlı bir göstergedir.

c) İdrarda antikorla kaplı bakteri aranması: çocuklarda antikor yanıtında gecikme nedeni ile tanı değeri sınırlıdır.

d) Renal görüntüleme; renal enflamasyonu gösterebilir.

İntravenöz pyelografi (İVP): APN'de böbreklerde ödem, pelvikalisiyel dilatasyon gözlenir.

Ultrasonografi (US): böbreklerde yaygın ödem, şişme saptanır. APN'li çocukların %71'inde böbrek boyutları yaşa göre normal ölçünün 2 SD üzerindedir. Normale dönüş 1-2 ay zaman alır. Alt ÜSE'li çocukların %99.7'sinde böbrek boyutları normaldir.

Radyoizotop sintigrafisi, Tc99mDimerkap-

tosuksinik asid (DMSA): ÜSE'nin birinci haftasında yapıldığında klinik olarak APN tanısı konulan çocukların %50-85'inde pozitif sonuç verir^(8,12). APN'de etkilenen parankim alanları hipoaktif odaklar şeklinde belirlenir. Ancak bu odakları daha önce mevcut olan skardan ayırabilmek mümkün değildir.

ÜSE seviyesinin belirlenmesinde tercih edilecek teknik hızlı olmalı, pahalı olmamalıdır^(8,12-20,23).

Piyelonefriti Destekleyen Bulguları

İdrar sedimentinde lökosit silendiri; renal enfeksiyon lehine klasik bir bulgudur. Alkali idrarda lökosit silendiri kolayca çözünebildiği için sensitivitesi düşüktür.

CRP pozitifliği ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği; doku enflamasyonlarında görülmektedir. İdrar volümünde azalma, idrarda antikor kaplı bakteri saptanması, idrarda LDH izoenzim 5 düzeyi yüksekliği ve

artmış N-acetyl-B-D-glucosaminidase düzeyi, Tamm-Horsfall proteinlerine karşı antikorlar saptanması APN lehine kabul edilmektedir (12,17,23)

ÜSE'de RADYOLOJİK İNCELEMELER

Radyolojik incelemelerin üç amacı vardır.

1. Altta yatan ürolojik anormalitenin saptanması

2. Daha önce farkına varılmayan ÜSE'na sekonder gelişmiş kronik renal hasar ve skarlaşmanın belirlenmesi

3. APN tanısına yardımcı olmak^(17,24)

VUR, çift toplayıcı sistem, obstrüksiyon gibi ürolojik anormaliteler kronik renal hasara neden olabileceğinden uzun süreli sekellerin önlenmesi esas amaçtır. Bununla birlikte hastanın seçimi, radyolojik incelemenin zamanı, ilk inceleme için radyolojik metodun tipi konularında fikirbirliği yoktur. Radyolojik inceleme için endikasyonlar Tablo V'te özetlenmiştir. Çok çeşitli kriterler olmakla birlikte özellikle 5 yaş altındaki tüm çocukların ilk ÜSE'de altta yatan nedenin araştırılması önerilmektedir. Radyolojik incelemelerde semptomatik ÜSE'li çocuklarda %30-40 oranında altta yatan bir anormalite saptanabilmektedir⁽¹⁷⁻²³⁾. Biz kendi kliniğimizde izlediğimiz rekürren ÜSE'li 24 hastada yaptığımız incelemede 5 hastada VUR, 2'inde sol üretero-pelvik darlık ve hidronefroz, 2'inde pelvikalisijel dilatasyon, 1'inde pelvis taşı saptadık⁽²⁴⁾.

Renal Görüntüleme Metodları

Literatürde görüntüleme yöntemlerinin hastalara uygulama sırası hala tartışma konusudur ve bu konuda bir fikir birliği yoktur. Çocuklarda görüntüleme endikasyonları Tablo V'te özetlenmiştir^(7,8,10,14,22,23,27). Genel eğilim ÜSE'li tüm çocuklarda direk karın grafisi ve ultrasonografi yapılması, 1 yaş altında ilave olarak VSUG ve DMSA, 1-5 yaş arası çocuklarda DMSA ve/veya VSUG incelemelerinin yapılması, 5 yaş üzeri çocuklarda ise daha ileri incelemelerin gereksiz olduğu şeklindedir. Tüm kontrol sistogramların radyonüklid yöntemle yapılması tavsiye edilmektedir (Tablo V)⁽¹⁰⁾.

1. Ultrasonografi (US); ilk inceleme için kullanılır, noninvaziv bir metod olup böbrek büyüklüğü ve anomalileri, obstrüktif lezyonları gösterebilir, mesane ve ureterler incelenebilir. 7 yaş üzeri çocuklarda US ve direkt üriner sistem grafi normale ileri araştırma gerekmez.

2. Voiding-sistografi (VSUG); VUR ve posterior uretral valv araştırılması için gereklidir. İVP ve US incelemeleri VUR için diaagnostik değildir. VUR tanısı konulduktan sonra reflünün spontan rezolüsyonunu kontrol için radyoizotop VSUG kullanılması çocukların 50-100 kat daha az ışın alması avantajını sağlar. Üriner enfeksiyona sekonder VUR ile karışmaması için VSUG ÜSE'den 2-4 hafta sonra yapılmalıdır.

3. Radyoizotop sintigrafisi, Tc99mDimer-

Tablo V. Renal Görüntüleme Endikasyonları^(8,22,23,27)

İlk ÜSE'li tüm yenidoğanlar	Hipertansiyon
Bir yaş altındaki bakteriüri	Abdominal kitle
Akut pyelonefrit	Posterior orta hat anomalisi
Erkek çocukta üriner sistem enfeksiyonu	Genitoüriner sistem anomali olasılığı
Kızlarda: 5 yaş altında ilk, 5 yaş üzerinde rekürren ÜSE	

kaptosuksinik asid (DMSA): Renal skarı gösterir, erken pyelonefrit tanısında yardımcıdır, renal fonksiyon, parankim ve obstrüksiyon incelenebilir. Renal skar fokal fotopenik alanlar veya kortikal kitle kaybı şeklinde görülür. DMSA+US İVP'ye iyi bir alternatif kabul edilir. APN'de geçici renal değişikliklerin 5 ay sürebildiği bundan dolayı renal skarın doğru olarak saptanabilmesi için DMSA infeksiyondan 5 ay sonra yapılması gerektiği saptanmıştır. Lokalize renal skarın saptanmasında renal sintigrafi İVP'den, İVP ise US'den daha sensitiftir^(8,10,11,12,26,27).

4. Kompüterize tomografi; tümör, abse formasyonunun demonstre eder.

5. İntravenöz pyelografi; ilk inceleme yöntemi değildir, renal ölçüler, skar ve pelvikaliyisel yapılar hakkında en iyi bilgi sağlar. ÜSE incelemesinde altın standart yöntem kabul edilir^(8,10-12).

ÜSE'li Çocukların Tedavisi

Akut Piyelonefrit Tedavisi

APN'li hastalarda intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. An-

tibiyotiklerin kullanımı sırasında yan etkileri dikkatle izlenmelidir. Özellikle aminoglikozidlerin sistemik ve nefrotoksik etkileri, kreatinin ve serum aminoglikozid seviyeleriyle yakından takip edilmelidir. Tek antibiyotik tercihi de yapılabilir (Tablo VI). Antibiyotik başlandıktan sonra 24-48 saat içinde ateşin düşmesi beklenir. Bu süre içinde ateşin düşmemesi antibiyotik direncini, obstrüktif üropatiyi, üriner yol anormalitesini veya apse gibi bir komplikasyonu gösterir. Tedavinin etkinliğinden emin olmak için antibiyotik başlandıktan 48 saat sonra idrar kültürü yenilenmelidir. Çoğu vakada aşağıdaki kriterlerden 5 gün sonra antibiyotik tedavisi intravenöz yoldan oral kullanıma değiştirilir^(8-14,20,21).

1. Semptomatik düzelme
2. Sistemik bulgu ve toksisitenin kaybolması
3. 48 saat içinde afebril hale geliş
4. Mikroorganizmanın oral antibiyotiğe sensitif olması

ÜSE'de antibiyotik tedavisinin süresi literatürde tartışmalı olup her hastaya göre ayrı ayrı değerlendirilmesi tavsiye edilmek-

Tablo VI. Akut Piyelonefrit Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler^(8,10,14,28,49)

Parenteral (3-5-10 gün)	Doz	Yan etkiler
Ampisilin + Gentamisin	(100 mg/kg/g)+ (5-7.5 mg/kg/g)	Ampisilin: Hipersensitivite, anafilaksi, ateş, dermatit, serum hast., hemolitik anemi, bulantı, kusma, SSS toksisitesi, yüksek dozda böbrek yetmezliği
Seftaksim*	(100 mg/kg/g)	
Seftriakson*	(75mg/kg/g)	Gentamisin: Nefrotoksisite, ototoksisite
Oral	Doz	
Amoksisilin*	(40 mg/kg/g)	
Ampisilin	(50 mg/kg/g)	
Sefaleksim*	(50 mg/kg/g)	
Sefaklor*	(20 mg/kg/g)	
Ampisilin/sulbaktam*	(50 mg/kg/g)	
Amoksisilin/klavulonik asid*	(40 mg/kg/g)	

*: Yan etkileri ampisilinle aynı

tedir. Genellikle komplike olmayan ÜSE'li çocuklarda 7-14 gün kabul edilir⁽¹⁴⁾. Komplike olmayan pyelonefritli çocuklarda tedaviye uyumsuzluk söz konusu değilse yalnızca oral geniş spektrumlu sefalosporinlerle tedavi oldukça etkili olup hospitalizasyon gerektirmemesi diğer bir avantajdır^(28,29). Tedaviye uyum, daha düşük maliyet, daha az yan etki ve antibiyotik rezistansını daha da azaltmak amaçlarına yönelik olarak erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da tek doz, tek gün, üç gün gibi çeşitli tedavi alternatifleri literatürde sunulmuştur⁽³⁰⁻³⁷⁾. Ancak kısa tedavi öneren 14 makalenin metodolojik incelenmesi sonucunda bu çalışmaların vaka grubu ve sonuç açısından yetersiz olduğu, kısa tedavilerin konvansiyonel tedaviden daha az etkili olduğu bildirilmiştir^(13,38). Bu nedenle ÜSE'li çocuklarda konvansiyonel olarak 7-14 günlük antibiyotik tedavisine kısa tedavi seçeneklerinin güvenli ve etkili olduğu kesinleşinceye kadar devam edilmesi daha uygundur. Tedaviden sonra VSUG inceleme sonucu alınıncaya kadar düşük doz oral profilaktik antibiyotik uygulanmalı, VUR saptanırsa oral profilaktik antibiyotik uzun süre devam edilmelidir^(8-12,17,18,28).

Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu Tedavisi

Hospitalize edilmeye gerek kalmadan oral antibiyotiklerle tedavi edilir (Tablo VII). İdrar kültür sonucu beklenemeyecek semptomatik çocuklarda kotrimoksazol veya amoksisilin başlanır, idrar kültür antibiyogram sonucuna göre tedaviye devam edilebilir veya değiştirilebilir. Komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonunda 7 gün tedavi yeterlidir. E. coli'nin kotrimoksazole %7, ampisiline %11 dirençli olduğu saptanmıştır. Günümüzde antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımını antibiyotik rezistansının giderek artmasına neden olmaktadır⁽⁸⁻¹⁴⁾. Tedavi sırasında gelişebilecek yan etkiler takip edilmelidir (Tablo VI,VII).

Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi

ABU'lu çocukların tedavisi tartışmalıdır. Tedavinin gereksiz olduğunu savunan yazarlar ABU'nun enfeksiyondan ziyade üriner kolonizasyon olduğunu, sıklıkla spontan remisyon geliştiğini, tedavinin ÜSE rekürrensini önlemediğini, böbrek fonksiyonlarında zedelenme gelişmediğini, hatta tedavinin asemptomatik formu daha virulan bir suşla semptomatik forma çevirebileceğini ileri

Tablo VII. Akut Sistit Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler^(9,13,17,49)

Antibiyotik	Doz	Yan etkiler
Ampisilin + Gentamisin	TMP (6-12 mg/kg/g) SMX (25 mg/kg/g)	Hipersensitivite reak., döküntü ateş, hepatit ve sıklıkla bulantı, kusma, iştahsızlık
Amoksisilin*	(40 mg/kg/g)	*: Yan etkileri ampisilinle aynı
Ampisilin*	(50 mg/kg/g)	
Sefaleksim*	(50 mg/kg/g)	
Sefaklor*	(20 mg/kg/g)	
Sefksim*	(8 mg/kg/g)	
Ampisilin/sulbaktam*	(50 mg/kg/g)	
Amoksisilin/klavulonik asid*	(40 mg/kg/g)	

sürmektedirler⁽³⁹⁻⁴²⁾. ABU'nun tedavisini öneren yazarlar ise ABU ile üst üriner sistem hasarı arasında kuvvetli ilişki olduğunu, renal skar gelişenlerin 3/4'ünün 5 yaş altında olduğunu ileri sürerek tedavinin zorunluluğunu savunmaktadırlar⁽⁴³⁻⁴⁴⁾. Literatürdeki bu verilerin ışığında özellikle 5 yaştan küçük çocuklarda güvenilir ve doğru bir teknikle elde edilen idrar kültüründe anlamlı sayıda bakteriyüri saptanırsa tedavi edilmelidir⁽¹⁴⁾.

Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Tedaviye başladıktan sonra idrar 24 saatte steril olur, ateş daha geç düşer (24-48 saat). Piyüri ve CRP pozitifliği 4-5 gün, eritrosit sedimentasyon yüksekliği 2-3 hafta sürebilir. US'de böbrek boyutlarında genişleme 1-2 ay devam eder. Sintigrafik değişiklikler 6-12 ay sürebilir^(8,10,14,26).

Rekürren ÜSE Profilaksisi

Altı ay içinde iki veya yılda üçün üzerinde geçirilen ÜSE rekürren ÜSE kabul edilmektedir. Üriner anormalite olmasa dahi özellikle kızlarda rekürren ÜSE sıktır. Semptomatik ÜSE'nin %40-50'si 2 yıl içinde rekürrens göstermektedir. Çoğu E. coli suşlarıyla

oluşan rekürren ÜSE atakları relaps değil re-enfeksiyon olarak kabul edilmelidir. APN, VUR veya obstrüktif üropati ile birlikte olan rekürren ÜSE atakları renal skar gelişmesi açısından yüksek risk taşıdığı için koruyucu önlemlerin alınması çok önemlidir. Düşük doz antibiyotik ÜSE rekürrensini önleyebilmektedir. Rekürren ÜSE'li çocuklarda antibiyotik profilaksisi en az 6 ay olmalıdır. Bu amaçla kullanılan antibiyotikler Tablo VIII'de gösterilmiştir. Nitrofurantoin yalnızca bir üriner antiseptik olup kotrimoksazole üstünlüğü barsak florasını etkilememesidir. Etki süresinin kısalığı (8-12 saat) ise dezavantajdır. Uzun süre kotrimoksazol kullanılması fekal florada rezistans mikroorganizma geliştirme riskini artırmaktadır^(8,10,14,28).

Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Önlenmesi

Çocuklarda ÜSE rekürrensini önlenmesinde çocuğun ve ailenin dikkat ekmesi gereken önlemler şunlardır. Düzenli sıvı alımı, düzenli işeme ve mesaneyi boşaltma alışkanlığının olması, 4-5 saatte bir mesanenin boşaltılması, yatmadan önce mesanenin boşaltılması, çift işeme (5 dak ara ile), konstipasyonun önlenmesi, Enterobius ve mantar

Tablo VIII. Tekrarlayan ÜSE Profilaksisinde Kullanılan Antibiyotikler^(8,10,12,14,28,49)

Antibiyotik	Doz	Yan etkiler
Kotrimaksazol	2 mg TMP/10 mg SMX/kg/gün tek doz gece yatarken	Hipersensitivite reak., döküntü ateş, hepatit ve sıklıkla bulantı, kusma, iştahsızlık
Nitrofurantoin	1-2 mg/kg/gün 24 saatte bir	Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, vertigo, nistagmus, allerjik reak.
Sulfisaksazol	10-20 mg/kg/gün iki dozda	Kotrimaksazole benzer yan etkilere sahip
Nalidiksik asid	30 mg/kg/gün iki dozda	Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal, allerjik reak.

enfeksiyonlarının tedavisi, duş şeklinde banyo yapılmalı, iritan sabun (renkli, kokulu) kullanılmamalı, perine hijyenine dikkat edilmesi, önden arkaya doğru yumuşak kağıtla temizlenmeli ve kurulanılmalı, dar iç çamaşırı ve pantolondan kaçınılmalı, erkeklerde masturbasyonu önlemeye dikkat edilmelidir⁽¹⁹⁾.

Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Uzun Dönem Komplikasyonları

Üriner sistem enfeksiyonlarının uzun dönemde SDBY, hipertansiyon, gebelik komplikasyonlarına neden olabilmektedir. Çocukluk döneminde ateşli üriner enfeksiyon geçiren ve renal skar gelişen 30 hastanın 27 yıl süreyle izlemi sırasında 3'ünde SDBY, 7'sinde hipertansiyon, 2'sinde gebelik toksemisi, 7'sinde renal cerrahi girişim, 20 hastada ise glomerül filtrasyonunda anlamlı azalma ve diastolik kan basıncında anlamlı yükselme saptanmıştır⁽⁶⁾.

Vezikoüreteral Reflüye Yaklaşım

VUR idrarın mesaneden ureterlere ve renal parankime rejürjitasyonu olarak tanımlanır. VUR'lu çocuklarda özellikle işeme esnasında mesanedeki yüksek basınçla idrarla birlikte bakteriler renal pelvise ulaşmaktadırlar. VUR ile renal parankim skarı veya reflü nefropatisi arasında nedensel bir ilişki bulunmuştur. Hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği veya reflü nefropatisine sekonder gelişebilmektedir. Avrupa'da son dönem böbrek yetmezlikli tüm hastaların %17'sinde reflü nefropatisi sorumlu tutulmuştur^(2,14). Ülkemizde bu oran çocuklarda %32'ye ulaşmaktadır^(3,4).

VUR primer veya sekonder olabilir. Primer VUR vezikoüreteral bileşkede valvular mekanizmanın konjenital yetersizliğidir. Sekonder VUR ise ÜSE sırasında veya nörojen mesane, posterior üretral valv gibi mesane içi basıncın arttığı durumlarda görülmektedir. Pri-

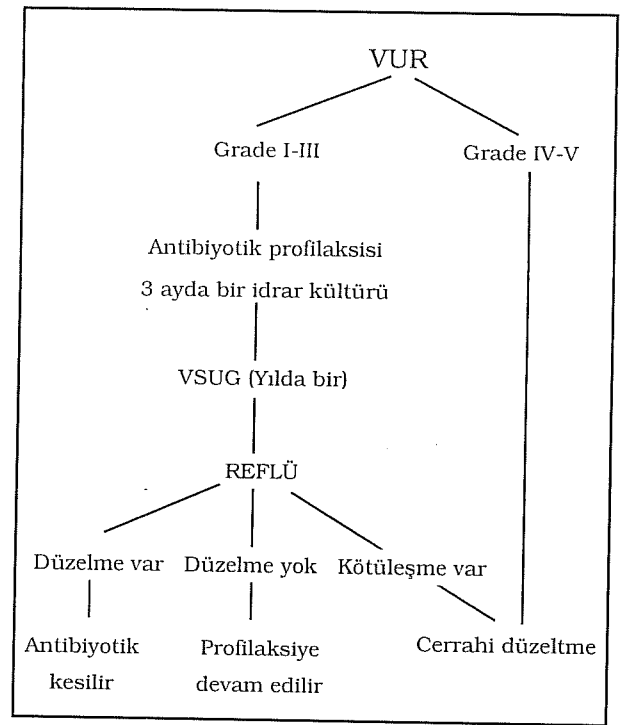
mer VUR multifaktöryel veya poligenik geçiş göstermektedir. VUR'lu çocukların diğer aile bireyleri incelendiğinde asemptomatik kardeşlerin %40-52'sinde VUR olduğu ve birinci derece akrabaların da etkilendiği gösterilmiştir^(45,46).

VUR Tedavisi

Tedaviden amaç böbreğin skardan korunması, böbrek parankiminin maksimal gelişiminin sağlanması ve böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. VUR'un derecesine göre yaklaşım Şekil 1'de gösterilmiştir^(8,10).

Grade I-III VUR'un uzun süre antibiyotik profilaksisi ile 5-10 yıl içinde %30-50 oranda düzeldiği saptanmıştır. Bir hasta grubunda antibiyotik başlanmasından VUR iyileşmesine kadar geçen süre ortalama 1.7 yıl, ortalama iyileşme yaşı 4.6 yıl olarak bulunmuştur^(12,47,48).

Cerrahi antireflü tedavisi grade IV-V'te



Şekil. VUR'lu çocuklarda yaklaşım

yapılmaktadır. Ancak uzun süre antibiyotik profilaksisi alan hastalar ile cerrahi düzeltilen hastalar arasında ÜSE insidansı, renal büyüme, renal konsantrasyon kapasitesi, renal skarın ilerlemesi ve yeni skar gelişimi faktörleri yönüyle fark bulunamamıştır⁽⁸⁾.

VUR takibinde yıllık VSUG'nin radyoizotop yöntemle çekilmesi tercih edilir. Bu yöntemle çocuklar çok daha az ışına maruz kalmaktadır. Renal skarlı hastalarda skarın ilerlemesi DMSA sintigrafisi ile izlenmelidir (8,10,26,29).

Geliş tarihi : 04.11.1997

Yayına kabul tarihi : 07.05.1998

Yazışma adresi:

Dr. İsmail İŞLEK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

- Jodal U, Winberg J. Management of children with non-obstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 647-656
- Esbjorner E, Aronson S, Berg U, et al. Children chronic renal failure in Sweden 1978-1985. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 249-252
- İşlek İ, Sancak R, Van A, Gürses N. Etiology of chronic renal failure in children in the Black Sea region of Turkey. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 811
- Şirin A, Emre S, Alpay H, et al. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 549-552
- Arant BS. Vesicourethral reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 491-511
- Jacobson SF, Eklöf O, Eriksson CG, et al. Development of hypertension and uremia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ* 198; 299: 703-6
- Gleeson FV, Gordn I. Imaging in urinary tract infection. *Arc Dis Child* 1991; 66: 1282-1283
- Kher KK, Makker SP. *Clinical Pediatric Nephrology*. New York, McGraw Hill Inc. 1992: 277-321
- Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Ped Infect Dis J* 1997; 16: 11-17
- Hellerstein S. Urinary tract infections: old and new concepts. *Ped Clin North Am* 1995; 42: 1433-58
- Shortliffe LMD. The management of urinary tract infections in children without urinary tract abnormalities. *Urol Clin North America* 1995; 22: 67-73
- Jodal U, Hansson S. Urinary tract infection. In Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL (eds). *Pediatric Nephrology* (Third ed). Baltimore, Williams Wilkins, 1994: 950-961
- Craig JC, Knight JF, Sureshkumar P, Mantz E, Roy LP. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *J Pediatr* 1996; 128: 23-27
- Leung AKC, Robson WLM. Urinary tract infection in infancy and childhood. *Advances in Pediatrics* 1994; 257-285
- Measley RE, Levison ME. Host defense mechanisms in the pathogenesis of urinary tract infection. *Med Clin North Am* 1991; 75: 275-297
- Brettman LR. Pathogenesis of urinary tract infections: host susceptibility and bacterial virulence factors. *Urology* 1988; 32(Supl): 9-11
- Ring E, Zobel G. Urinary infection and malformations of of urinary tract in infancy. *Arc Dis Child* 1988; 63: 818-820
- Sherbotie JR, Cornfeld D. Management of urinary tract infections in children. *Med Clin North Am* 1991; 75: 327-338
- Jones KV. Urinary tract infections in childhood. *Practitioner* 1991; 235: 135-143
- Koff SA. A practical approach to evaluating urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 398-400
- Pappas PG. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. *Med Clin North Am* 1991; 75: 313-325
- Haycock GB. A practical approach to evaluating urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol*

- 1991; 5: 401-402
23. Smellie JM, Normand ICS, Katz G. Children with urinary tract infection: a comparison of those without vesicoureteric reflux. *Kidney Int* 1981; 20: 717-722
 24. Gordon I. Urinary tract infection in pediatrics: the role of diagnostic imaging. *British J Radiology* 1990; 63: 507-511
 25. İşlek İ, Albayrak D, Yaman Ş, ve ark. Rekürren üriner enfeksiyonlarda konjenital üriner malformasyonlar. XXXVI. Milli Pediatri Kongresi. 2-5 Kasım 1992 Antalya Kongre Özet Kitabı s: 3
 26. Jakobson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on Technetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr* 1997; 86: 803-807
 27. Dudley J, Chambers T. Why the resistance to diagnostic imaging in childhood urinary tract infections. *Lancet* 1996; 348: 71-72
 28. Rushton HG. Urinary tract infections in children. *Ped Clin North Am* 1997; 44: 1133-69
 29. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA. Oral vs. IV therapy for acute pyelonephritis in children 1-24 months. *Ped Res* 1996; 39: 134A
 30. Avner ED, Ingelfinger JR, Herrin JT. Single dose amoxicillin therapy of uncomplicated pediatric urinary tract infections. *J Pediatr* 1983; 102: 623-627
 31. Wallen L, Zeller P, Goessler M. Single dose ampicillin treatment of first childhood E. Coli lower urinary tract infections. *J Pediatr* 1983; 103: 316-319
 32. Madrigal G, Odio CM, Mohs E. Single dose antibiotic therapy is not as conventional regimens for managements of acute urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: 316-319
 33. Pitt WR, Dyer SA, McNee JL. Single dose trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of symptomatic urinary infection. *Arch Dis Child* 1982; 57: 229-231
 34. Godard C, Giradet P, Frutiger P. Short treatment of urinary tract infections in children. *Pediatrician* 1980; 9: 309-321
 35. Lohr JA, Hayden GF, Kesler RW. Three-day therapy of lower urinary tract infections with nitofurantoin macrocrystals. *J Pediatr* 1981; 99: 980-983
 36. McCracken GH, Ginsburg CM, Namasonthi V. Evaluation of short-term antibiotic therapy in children with uncomplicated urinary tract infections. *Pediatrics* 1981; 67: 796-801
 37. Fine JS, Jacobson MS. Single dose versus conventional therapy of urinary tract infections in female adolescents. *Pediatrics* 1985; 75: 916-920
 38. Moffat M, Embree J, Grimm P. Short-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children: A methodological review of the literature. *Am J Dis Child* 1988; 142: 57-61
 39. Dixon T. Screening for bacteriuria in infants. *Can Fam Physy* 1989; 35: 1211-1123
 40. Roberts JA. Urinary tract infections. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 103-117
 41. Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group: Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls: A four-year follow-up study. *Lancet* 1978; 1: 889-893
 42. Ogra PL, Faden HS. Urinary tract infection in childhood: An update. *J Pediatr* 1985; 106: 1023-1029
 43. Sidor TA, Resnick MI. Urinary tract infection in children. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 323-332
 44. Smellie M, Ransley PG, Normand ICS. Development of new renal scars: A collaborative study. *BMJ* 1985; 290: 1957-1960
 45. Aggarwal VK, Jones KV. Vesicoureteric reflux: screening of the first degree relatives. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1538-41
 46. Scott JES, Swallow V, Coulthard MG, Lambert HJ, Lee REJ. Screening of newborn babies for familial ureteric reflux. *Lancet* 1997; 350: 396-400
 47. Skoog SJ, Belman BA, Majd M. A nonsurgical approach to the management of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138: 941-944
 48. White RHR. Management of urinary tract infection and vesicoureteric reflux in children. *BMJ* 1990; 300: 1391-1392
 49. Friesen AJD. Adverse drug reactions in infant and children. In Pagliaro LA, Pagliaro AM (Eds). *Problems in Pediatric Drug Therapy (Second Ed)*. Hamilton, Hamilton Press Inc, 1987; 301-363