



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU İLE BAŞVURAN
HASTALARDA VEZİKOÜRETERAL REFLÜ VE RENAL SKAR
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. İsa Yılmaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Harun Peru

KONYA

2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU İLE BAŞVURAN
HASTALARDA VEZİKOÜRETERAL REFLÜ VE RENAL SKAR
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. İsa Yılmaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Harun Peru

KONYA

2016

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
UZMANLIK TEZİ DEĞERLENDİRME FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : İsa YILMAZ Tarih:11/08/2016
Uzmanlık Dalı :Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Tez Danışmanı :Prof. Dr. Harun PERU
Tezin Adı : Üriner Sistem Enfeksiyonu İle Başvuran Hastalarda Veziköüreteral Reflü
Ve Renal Skar İlişkisinin Araştırılması

1. Sayfa Sayısı : 65
2. Tablo Sayısı : 9
3. Şekil/Grafik Sayısı: 2
4. İstatistik Sayısı : 4
5. Kaynaklar : 100
a. Sayısı : Yeterli (X) Yetersiz ()
b. Kaynak Kullanımında Uygunluk : Yeterli (X) Yetersiz ()
c. Yeni Kaynaklardan Yararlanma : Yeterli (X) Yetersiz ()

6. YAZI DÜZENİ

- a. Konu I. Kapsamı Retrospektif (Olgu Sunumu) ()
Prospektif (Klinik Çalışma) (X)
DeneySEL ()
II. Orijinallik Orijinal (X) Orijinal değil ()
- b. Özet: Çalışmanın ana hatlarını kapsıyor (X) ()
c. Giriş ve Amaç:
a) Amaç ve dayandığı bilimsel düşünceler ifade edilmiş (X) ()
b) Kapsamı yeterli (gereğinden uzun ya da kısa ise belirtiniz) (X) ()
d. Genel Bilgiler: Genel bilgiler kaynaklarla desteklenmiş (X) ()
e. Gereç ve Yöntem:
a) Gereçler yeterli ve çalışmanın amacına yönelik (X) ()
b) Yöntem ayrıntılarıyla açıklanmış ve kaynaklarla desteklenmiş (X) ()
f. Bulgular:
a) Olgu, gözlem ve deney sayısı yeterli (X) ()
b) Bulgular ölçüm ve istatistik açısından yeterli ve güvenilir (X) ()
g. Tartışma ve Sonuç: Bulguların yeterince analizi yapıp yorumlanmış (X) ()

SONUÇ: BAŞARILI (X) BAŞARISIZ ()

BAŞARISIZ İSE TEZDE YAPILMASI İSTENEN DEĞİŞİKLİKLER BİR RAPOR HALİNDE BELİRTİLMELİ!

TEZ JÜRİLERİ;

Prof. Dr. Harun PERU

Prof. Dr. Yavuz KÖKSAL

Doç. Dr. Bülent ATAŞ

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : İsa YILMAZ

Uzmanlık Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Harun PERU

Tezin Adı : Üriner Sistem Enfeksiyonu İle Başvuran Hastalarda
Vezikoüreteral Reflü Ve Renal Skar İlişkisinin Araştırılması

Araştırma Görevlisi İsa YILMAZ hazırlamış olduğu tezini 11.08.2016 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: **TEZ BAŞARILI (X)** **TEZ BAŞARISIZ ()**

Jüri

Jüri

Jüri

Prof. Dr. Harun PERU

Prof. Dr. Yavuz KÖKSAL

Doç. Dr. Bülent ATAS

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlamalar.....	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Etkenler	9
2.5. Klinik.....	9
2.6. Tanı.....	10
2.6.1. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Labarotuar.....	10
2.6.2. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Radyolojik İncelemeler	13
2.7. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Tedavi ve İzlem	16
3. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ ve RENAL SKAR	21
4. MATERYAL ve METOD	31
5. BULGULAR	33
6. TARTIŞMA	39
7. ÖZET	45
KAYNAKLAR	49
TEŞEKKÜR	60

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. İdrarın alınış yöntemine göre anlamlı bakteriüri sayısı	12
Tablo 2.2. ÜSE tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve dozları	18
Tablo 2.3. ÜSE’de profilaksi amacıyla kullanılan ajanlar ve dozları.....	20
Tablo 5.1. Grupların demografik ve antropometrik özellikleri	33
Tablo 5.2. İdrar kültürlerinde etkenlerin dağılımı	34
Tablo 5.3. Grupların laboratuvar ölçümleri.....	35
Tablo 5.4. Grupların VUR ve renal skar dağılımları.....	36
Tablo 5.5. VUR ile renal skar arasındaki ilişki	37
Tablo 5.6. CRP değeri ile renal skar arasındaki ilişki	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1. Normal üreterotrigonal kompleks..... 23

Şekil 3.2. Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama..... 27



KISALTMALAR

APN	:Akut pyelonefrit
ÜSE	:Üriner Sistem Enfeksiyonu
E.Coli	:Esherichia Coli
VUR	:Vezikoüreteral Reflü
PNL	:Polimorfonükleer Lökositler
APA	:Amerikan Pediatri Akademisi
ESH	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	:C-Reaktif Protein
DÜSG	:Direkt üriner sistem grafisi
USG	:Ultrasonografi
İVP	:İntravenöz Pyelografi
VCUG	:Voiding Sistoüretrografi
DMSA	:Dimerkaptosuksinik Asit
DTPA	:Dietilen triamin pentaasetik asit
MAG-3	:Mercaptoasetiltriglisin
UV	:Üreterovezikal
PAX	:Paired Box Genes
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üriner Sistem Enfeksiyonu (ÜSE), özellikle 3 yaş altı çocuklarda en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Çocukluk yaş grubunda ÜSE'nin insidansı tam olarak bilinmemekle beraber kızların %8'inin, erkeklerin %2'sinin en az bir kez ÜSE geçirdiği tahmin edilmekte ve bu atağın çoğu vakada 1 yaş altında görüldüğü bilinmektedir. Bakteri, mantar veya virüslerin üriner sistemin herhangi bir yerinde yerleşip çoğalması ile oluşan enfeksiyonlar ÜSE olarak tanımlanırken, böbrek parankimi ve toplayıcı sistemi ilgilendiren enfeksiyonlar pyelonefrit olarak değerlendirilir. Akut pyelonefrit (APN) geçiren hastaların %10-64'ünde renal parankimal hasar geliştiği bildirilmekte, yineleyen ve uygun tedavi edilmeyen vakalar hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi ölüm riski olan hastalıklarla karşımıza çıkabilmektedir. Ülkemizde KBY sebepleri içerisinde üriner sistem enfeksiyonları ilk sırayı almaktadır. Bilateral renal skarlı çocukların % 15-30'unda 10 yıl içinde hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir.

Veziköüreteral reflü (VUR) ÜSE'li çocuklarda saptanan en sık anomalidir. Görülme sıklığı %30-50 arasında değişmekte olup vakaların %30-40'ında ise renal skar görülebilmektedir. Bu nedenle ÜSE geçiren her çocuk VUR açısından araştırılmalı ve yakından takip edilmelidir.

Dimerkaptosüksinikasıit (DMSA) sintigrafisi günümüzde akut pyelonefrite bağlı renal hasarı gösteren en iyi görüntüleme tekniğidir. Çok sayıda APN hastasının dahil edildiği çalışmalarda; DMSA sintigrafisi, voiding sistoüreterografi (VCUG) ve diğer inflamatuvar markırları karşılaştırmak suretiyle DMSA sintigrafisi'nin APN teşhisinde en güvenilir yöntem olduğunu belirlenmiştir. Akut pyelonefrit sırasında veya belli bir süre sonra çekilen DMSA sintigrafisi ile tespit edilen renal hasarın hastalığın başlangıcındaki klinik ve labarotuar bulguları ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yaşın küçüklüğü, yüksek C-reaktif protein düzeyi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), VUR varlığı, yüksek ateş, tedaviye başlama zamanının gecikmesi, tekrarlayan pyelonefrit varlığı parankimal hasar gelişimi için kabul edilen risk faktörlerindedir. Gelişmiş tetkik ve tedavi imkanlarına rağmen ciddi

komplkasyonlarının görülmeye devam edildiği SE'de erken yaşta geçirilen enfeksiyonların yakın takibi oldukça fazla önem arz etmektedir.

Bu prospektif çalışmanın amacı ilk ateşsiz, ilk ateşli ve tekrarlayan SE ile başvuran hastalarda VUR ve renal hasar ilişkisinin araştırılması, VUR ve renal hasarın erken tespiti ve tedavisinin yapılarak komplkasyonlarının önüne geçilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlamalar

Üriner sistem enfeksiyonu: Üriner sistemin üretra, mesane, üreter, toplayıcı sistem veya böbrek parankimi gibi herhangi bir lokalizasyonunda bakteri, mantar veya virüslerin yerleşip çoğalması olarak tanımlanır (Bensman ve ark 2009).

Semptomatik ÜSE: Anlamli bakteriüri ile birlikte ateş, dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma hissi, karın ağrısı gibi şikayetlerinin birlikte bulunmasıdır.

Üst ÜSE: Hastalar karın ağrısı, ateş, kusma gibi şikayetlerle başvururlar. Renal pelvis ve parankimin enfeksiyonuna piyelonefrit, üreter kısmının enfeksiyonuna ureterit denilir (Taşkesen ve Bayazıt 2009).

Alt ÜSE: Genelde ateşin eşlik etmediği dizüri ve pollakiüri şikayetleri ön plandadır. Mesane enfeksiyonuna sistit, üretra bölümünün enfeksiyonuna uretrit denir (Taşkesen ve Bayazıt 2009).

Anlamli bakteriüri: Hijyen kurallarına dikkat edilerek alınmış orta akım idrarında veya sonda ile alınan idrar örneğinde 10^5 (100 000/mm³) üzerinde bakteri kolonisinin üremesi anlamli bakteriüri kabul edilmektedir. Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneğinde tek mikroorganizma bile anlamlidir (Roberts 2011).

Aseptomatik bakteriüri: İdrarda enfeksiyon olmasına rağmen hastada klinik bir semptom yoktur (Bensman ve ark 2009). Daha çok okul çağı ve adolesan kızlarda görülür. Ateşli çocuklarda aseptomatik bakteriüri ile gerçek ÜSE'yi ayırımında ÜSE'de piyüri olması önemlidir (Roberts 2011).

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

ÜSE relapsı: Antibiyotik tedavisinin etkili olmasını engelleyen enfekte üriner sistem taşı, ureteral stent, anatomik bozukluk, uretral kateter gibi hazırlayıcı nedenlerin olduğu durumda tedavi sonrası kültür negatif olduğu halde izleyen iki hafta içinde aynı üropatojen ile tekrarlayan ÜSE'nin görülmesidir (Eray ve ark 2012).

Re-enfeksiyon: Tedavi sonrası kültür negatif olduktan sonra ÜSE'nin yeni bir mikroorganizma ile tekrarlamasıdır. İlk 6 ay içinde ortaya çıkar. Arada semptomsuz dönemler vardır (Eray ve ark 2012).

Ürosepsis: ÜSE'ye bağlı olarak gelişen sepsis sendromudur. Varolan ÜSE klinik bulgularına vücut sıcaklığının 38 °C'nin üstü veya 36 °C'nin altında, lökosit sayısının 12000/mm³ üstünde veya 4000/mm³ altında veya periferik yaymada %10'dan fazla parçalı form, nabız sayısının 90 atım/dakika'nın üzerinde, solunum sayısının 20/dakika'dan fazla veya PaCO₂'nin 32 mmHg'dan düşük olduğu bulgularının iki veya daha fazlasının eklenmesi ile gelişir (Mamıkoğlu ve İnan 2008).

2.2. Epidemiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonlarının çocuk popülasyonunun %10'unu etkilediği; böbrek hasarı ile birlikte hipertansiyondan KBY'ye kadar ciddi mortalitesi ve morbidite riski olan hastalıklara neden olduğu bildirilmektedir (Craig 2001). Ateş şikayeti ile başvuran çocuklardaki enfeksiyonların %5-6'sından ÜSE'ler sorumludur. Çocukluk dönemi enfeksiyonlarında ikinci sıklıkta karşılaşılan ÜSE'nin prevalansı yaş, cinsiyet, ırk, semptomatik veya asemptomatik oluşu, tanı ve tedavi yöntemlerinin farklılığına göre değişiklik göstermektedir. Cinsiyet anatomik yapılarıdaki değişiklikten dolayı bu konuda belirgin farklılıklara yol açmakta, ÜSE kızlarda %3-5, erkeklerde %1 oranında görülmüştür (Söylemezoğlu 2010). Bu oranın 1 yaş üstü erkek çocuklarda % 1,9'a düşerken kız çocuklarda % 8,1'e kadar yükseldiği de bilinmektedir (American Academy of Pediatrics 1999). Fakat yenidoğanlarda üriner anomalilerin erkeklerde daha fazla görülmesinden dolayı yenidoğan döneminde ÜSE kızlardan daha sık görülmektedir.

Üriner sistem enfeksiyonlarının epidemiyolojisinin incelendiği dört prospektif çalışmanın metaanalizinde 2 yaş altı ateşle başvuran hastalarda ÜSE genel sıklığı %7 bulunmuştur. Bu oranın yaş grupları ve cinsiyet spesifikite edildiğinde 0-3 ay, 3-6 ay, 6-12 ay ve 12 ay üstü kız hastalarda sırasıyla %7,5; %5,7; %8,3 ve %2,1 olduğu, 3 aydan küçük erkek hastalarda sünnetli olanlarda %2,4; sünnetsiz olanlarda %20,1 olarak değiştiği görülmüştür (Shaikh ve ark. 2008). Sünnet olmamanın ÜSE'de risk faktörü olarak araştırıldığı 22 çalışmalı bir metaanalizin verilerine göre sünnetsiz hastaların 0-1 yaşta %9,9; 1-16 yaş arasında %6,56; 16 yaştan büyüklerde %3,41 kat daha fazla ÜSE riskine sahip oldukları saptanmıştır (Morris ve Wiswell 2012).

2.3. Patogenez

Fizyolojik şartlarda distal üretra haricinde steril olan üriner sistemin enfeksiyonlarında ilk basamak periüretal alanın üropatojenik enterik patojenlerle kolonize olmasıdır. Kolonizasyonun enfeksiyonla sonuçlanabilmesi için toll-like reseptörler ile üroepitele invaze olan bir bakterinin üriner sistemde patojenik virülansının olması gerekmektedir. Hastaların üriner sistemde anatomik veya nörolojik defekt olması durumunda bakteriyel virülans faktörlerine gerek kalmadan enfeksiyon gelişebilir (Svanborg ve ark. 2001). Bakterilerin üriner sisteme invazyonu ve yayılması hematojen, asendan ve lenfatik yol olmak üzere üç yolla olmaktadır. Bu üçü içerisinde en sık kullanılan mekanizma %90 oranla asendan yoldur. Üropatojenlerin çoğu vücuda üriner yolla girip üretra vasıtasıyla mesaneye ulaşır. Üropatojenler için önemli iki rezervuar kolon ve vajinal floradır. Vajinal flora ve üretranın kız çocuklarında kısa olması asendan yol ile enfekte olma olasılıklarını artırır (Neyzi O. 2010). Hematojen yol ise yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde patojen mikroorganizmanın böbreğe ulaştığı en sık yoldur. Daha büyük çocuklarda ise tüberküloz basilleri, bazı serratia suşları ve *Staphylococcus aureus* kan yolu ile yayılım gösterebilir (Dönmez O. 2003). Lenfatik yol ile ÜSE gelişimi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (Hooton 2000).

ÜSE'nin meydana gelmesinde konakçı ve patojene ait hazırlayıcı ve koruyucu faktörler bulunmaktadır.

1- Konağa ait nedenler

a-) Konağa ait kolaylaştırıcı nedenler

b-) Konak savunma mekanizmaları

2- Patojene ait faktörler

Konağa ait kolaylaştırıcı nedenler

1. Yaş: ÜSE'nun prevelansı 1 yaşa kadar erkek çocuklarda daha yüksekken diğer yaş gruplarında kızlarda daha fazladır.

2. Cinsiyet: Kızlarda üretranın kısa olması nedeniyle ve genital temizliğin arkadan öne doğru yapılması gibi hazırlayıcı nedenlerden dolayı kızlarda ÜSE daha sıktır.

3. Üriner sistem anomalileri: Obstrüktif lezyonlar, vezikoüreteral reflü, böbreğin kistik hastalıkları, renal hipoplazi veya displazileri ve üreterosel gibi konjenital

anomaliler ÜSE için predispozan faktörlerdir. Özellikle de yenidoğan dönemi erkek hastalarda sebep olarak ön plandadırlar.

4. Vezikoüreteral reflü: İdrarın mesaneden ureterlere geri kaçmasıdır. Çocukluk yaş grubunda en sık karşılaşılan ürolojik anomali olan VUR primer ve sekonder olarak 2 gruba ayrılır. Primer VUR, vezikoüreteral bileşkenin gelişimsel anomalisi ile ilişkili doğumsal bir patolojiyken, sekonder VUR, mesane içi basıncın nörojenik sebepler veya tıkanıklığa bağlı olarak artması sonucunda meydana gelmektedir. ÜSE sebebiyle araştırılan çocukların yaklaşık 1/3 ünde VUR bunların da 1/3'ünde de renal skar mevcuttur (Nakai 2003).

5. Üriner obstrüksiyon: Taş, doğumsal anomali, tümör, nörojen mesane, posterior üretral valv gibi idrar yolundaki akımın bozulduğu durumlarda ÜSE sıklığı artar.

6. Kateterizasyon: Tüm hijyen önlemlerine rağmen mesane sondası ile asendan yoldan, nefrostomi ile direk böbreğe patojen taşınması ihtimali yüksektir.

7. İmmün süpresyon: Böbrek nakli, nötropeni, doğumsal/edinilmiş immün yetmezlik.

8. Sünnetsiz erkek hastalar: Sünnetsiz erkeklerde ÜSE prevalansı sünnetsizlere göre 4-8 kat daha fazladır (Shaikh ve ark 2008).

Konak savunma mekanizmaları

Üretral mukozası haricinde sağlıklı üriner sistem, bakteri kolonizasyonuna karşı dirençlidir. Üriner sistemin alt bölgesindeki bakterilere karşı savunma mekanizmaları şunlardır:

1. İdrarın osmolalite, pH ve organik asitleri: Osmolalitenin ve üre konsantrasyonunun yüksek, pH'nın düşük olması idrara antibakteriyel özellik kazandırır. Beta hidroksibütirik asit, hippurik asit ve mandelik asit idrar pH'nı asidoza kaydıran en önemli organik asitlerdir.

2. İdrar akımı ve miksiyon: Hızlı bir şekilde tamamı boşaltılmış mesane kendisine ulaşmış mikroorganizmalardan %99'a kadar kurtulabilir. Kabızlık ve işeme disfonksiyonu olan hastalar bu nedenle tekrar eden ÜSE ile karşıımıza çıkabilmektedir. postmiksiyonel az miktar idrar dahi üreme için uygun olsa da mesane mukozasının koruyucu özellikleri ile bu durum engellenmeye çalışılır (Hellerstein ve Linebarger 2003).

3. Üriner sistem mukozası: Mesane mukozasını mukopolisakkarit yapıdaki tabakanın sarması ile bakteriel adherans ve kolonizasyonu engellemektedir. Bu sayede

mikroorganizmalar epitele tutunamamakta ve idrarın yıkayıcı etkisi ile uzaklaştırılmaktadır.

4. Bakteriyel adherans inhibitörleri: Henle kulpunun çıkan kalın kolunda ve distal tübülüste üretilen glikoprotein yapıdaki Tamm-Horsfall Proteinine mannoz sensitiv fimbrialar aracılığıyla bağlanan patojenler Tamm-Horsfall Proteini ile birlikte üroepitel hücrelerle dökülüp atılmaktadır. Bu nedenle mikroorganizmalar için bağlanma alanı oluşturup kolonizasyonu artırsa da koruyucu bir mekanizma olarak işlev yaptığı belirlenmiştir (Reinhart ve ark 1992).

5. İnflamatuvar cevap: Üroepitelyal hücreler salgıladıkları özellikle TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 başta olmak üzere pek çok proinflamatuvar sitokinler ile polimorf nüveli lökositlerin (PNL) göçünü sağlarlar. PNL'ler bakterilerin mukozal invazyonunu engellerler. Nötrofillerden ve lokal olarak renal epitelden salınan defensinler antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler ve mast hücrelerinin granülasyonunu ve nötrofil kemotaksisini arttırmak suretiyle doğal immün yanıtı güçlendirirler.

6. İmmün sistem: ÜSE'de vücudun verdiği immün cevap hastanın yaşına, daha önce aynı veya farklı mikroorganizma ile karşılaşmış olmasına, enfeksiyonun düzeyine ve mikroorganizmanın virulansına göre farklılık gösterir. ÜSE olan hastalarda lokal antikor üretimi bulunmuştur. Özellikle *Esheria Coli* (E. Coli) ile enfekte piyelonefrit olgularında P fimbria, O somatik, K kapsül antijenlerine karşı spesifik immünglobulin G ve M yapısında antikorlar gösterilmiştir. Parankimdeki antikor cevabının lokal doku hasarını azalttığı ve bakteriyel yayılmayı engellediği gösterilmiştir. Tübüler epitelyal hasarlanma ile seyreden ÜSE'nde slgA arttığı görülmüştür. Bu noktada humoral immün sistemin ön planda olduğu söylenebilir. Hücrel immün sistemin ÜSE'de rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (Düşünsel ve ark 2001). Nötropenik hastalarda ise nötropenin seviyesine göre enfeksiyon şiddetinin değiştiği görülmüştür.

7. Prostatik sekresyonlar ve vajinal pH: Vajinal pH'ın asidik olmasıyla patojenin tutunması önlenir. Yine prostatik salgıların da bakteri adhezyonunu engellemeye yönelik koruyucu etkileri vardır.

Patojene ait faktörler

1. Adherans Özelliği: Yapışma özelliği en önemli virülans faktörüdür. Üriner sistem patojenleri üroepitelyal reseptörler vasıtasıyla herhangi bir anatomik ya da fonksiyonel bozukluk olmaksızın üst üriner sisteme ulaşabilmektedirler. Bu reseptörlere spesifik bağlanma fimbria (H antijeni) adı verilen pililer ile olmaktadır. Özellikle E. Coli'nin patojen suşlarındaki P-kan grubu reseptörlere benzerlik gösteren glikolipit yapıdaki P-fimbria lar ÜSE için önemli bir virülans faktörüdür (Dönmez 2003).

2. Endotoksin: Gram negatif bakteri hücre duvarında yer alan endotoksinler, inflamatuvar yanıtı başlatılmasından sorumlu olmakla beraber üriner peristaltizmi azaltarak enfeksiyonun yayılımını kolaylaştırır.

3. Hemolizin: Gram pozitif ve negatif mikroorganizmaların çoğunda sentezlenen bu toksik substanslar eritrositleri parçalarlar. Eritrosit membranında zedelenmeler yaparak hemoglobinin dışarı çıkmasına sebep olurlar. Termolabil, protein yapıda ve antijenik özellikteki ekstrasellüler streptokokkal hemolizinler oksijene olan duyarlılıklarına göre iki kısma ayrılmaktadırlar. Bunlar Streptolizin O ve Streptolizin S'dir. Streptolizin S, aynı zamanda hücrelere bağımlı durumdadır ve lökositin etkisine de sahiptir. Mikroorganizmanın fagosite edilmesi durumunda, makrofajlar veya PNL'ler için öldürücü etkisi vardır.

4. Kapsüler polisakkarit: Kompleman aktivitesi ve fagositoza karşı engelleyici etkisi olan ciddi bir virülans faktörüdür.

5. Hareketlilik: Hareketli bakteriler asendan yoldan bakterilerin ulaşımında önemli bir özelliktir.

6. O antijeni, K antijeni ve toksinler: Antijenler komplemanla lizisi ve fagositozu engelleyerek, toksinler ise doku invazyonu ve inflamasyonu artırıcı etkileri ile rol oynamaktadırlar.

7. Aerobaktin: Üropatojen E. Colilerde sıklıkla bulunan demir bağlayan bir proteindir. Aerobik metabolizmanın devamı çoğalma için gereklidir.

2.4. Etkenler

ÜSE’nda en sık gram negatif enterik bakterilere rastlanmaktadır. Bunların içinde de akut enfeksiyonlarda yaşamın ilk bir yılı haricinde en sık rastlanan mikroorganizma E. coli’dir. Özellikle tekrar eden vakalarda E.coli sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Yaşamın ilk yılındaki ÜSE’de ise *Klebsiella pnömoni*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, ve *Pseudomonas* gibi patojenler daha ön plandadır (Shaikh ve ark 2008, Stein ve ark 2014). Tekrar eden ÜSE’de ise özellikle kongenital anomaliler, obstrüktif üropati, nörojenik mesane, fistülizasyon ve yapısal anomalilerin olması; *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Stafilokok* ve *Enterokokların* görülme sıklığını artırır (Czaja ve ark 2007). Diğer etkenler arasında *Stafilokok*, *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Proteus*, *Psödomonas*, *Sitrobakter*, *Serratia*, *Providensia* bulunmakta ve bir yaşın üzerindeki erkeklerde sünnetsiz olanlarda dah sık olmak üzere, *Proteus ssp.*’nin E. coli kadar sık görülebildiği bildirilmiştir (Bagga 2001). Başta *Candida* türleri olmak üzere mantarlar uzun süre antibiyotik almış olan, immün süprese, kateteri olan hastalarda enfeksiyonlara yol açmaktadır. Viral ajanlar özellikle Adenovirüs hemorajik sistit kliniğine sebep olacak şekilde ÜSE nedenleri arasındadır. Tüberküloz basilleri, anaerob mikroorganizmalar, *Chlamydia trochomatis* ve *Ureoplasma urealyticum* ise nadir de olsa neden olarak karşımıza çıkabilmektedir (Neyzi O. 2010).

2.5. Klinik

Hastaların (yaş, cinsiyet, klinik durum, altta yatan anatomik veya nörolojik bozukluk) farklı özelliklerine bağlı olarak çocuklarda ÜSE’ler asemptomatik bakteriüriden semptomatik komplike pyelonefrite kadar değişken klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir. Uzun vadede ortaya çıkacak olan renal skar ve hipertansiyon gibi komplikasyonların öngörülüp engellenmesi açısından hastaların kliniklerinin doğru değerlendirilip tedavi edilmesi oldukça önemlidir.

Yenidoğan döneminde ÜSE kusma, beslenme bozukluğu, sarılık, letarji, hipotermi, hipereksitabilite gibi nonspesifik bulgularla ortaya çıkmakla birlikte vakalara büyük oranda sepsis eşlik etmektedir (Bıyıklı ve ark 2004). Bir yaş altı hastalar sıklıkla huzursuzluk, ateş, hasta görünüm, kusma, ishal ve beslenememe şikayetleri ile gelirler. Bebeklik döneminde ÜSE’ye hiponatremi ve hiperkalemi

olmaksızın psödohipoaldesteronizm eşlik edebilmektedir (Tütüncü ve ark 2004). Büyük çocuklarda ateş ÜSE'nin tek belirtisi olabilirken kötü kokulu idrar, dizüri, sık idrara çıkma, suprapubik ağrı, yan ağrısı, inkontinans, hematüri hastaların başvuru şikayetleri arasında yer almaktadır. Makroskopik hematüri özellikle de sistit vakalarında olmak üzere tüm yaş gruplarında görülebilen bir yakındır. Hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği nadir görülen ÜSE kliniği bulgularındandır (Stein ve ark 2014).

2.6. Tanı

Diğer bütün hastalıklara benzer şekilde ÜSE'de da iyi bir anamnez ve fizik muayene tanı aşamasında en önemli basamağı oluşturur. Detaylı işeme anamnezi ile mesanenin tam boşalmasını engelleyen işeme disfonksiyonunu ve yine mesane boşalımı üzerine negatif etkisi olan kabızlığın öğrenilmesi önemlidir. ÜSE'de ve VUR'da ailevi yatkınlık olması nedeni ile aile sorgulaması da bu noktada önemlidir. ÜSE geçiren hastada VUR riski, anne ve babada VUR varsa %66, kardeşlerde VUR varsa %26,5 – 33 olarak belirlenmiştir (Chertin ve Puri 2003, Albarus 1997).

Fizik muayenede vücut ağırlığı, boy, tansiyon gibi ölçümler alındıktan sonra ayrıntılı bir genital muayene ile kızlar labial füzyon ya da vulvovaginitis, erkekler meatus darlıkları ve fimozis yönünden değerlendirilmeli; yine enürezis ve enkoprezisi olan hastalarda sfinkter ve alt ekstremitte nörolojik muayenesi de ihmal edilmemelidir. Lumbosakral muayene ile de sakral gamze, spinal anomaliler değerlendirilir. Tüm bu anamnez ve fizik muayenenin yanında ÜSE tanısı koymak için yegane unsur uygun şartlarda alınmış idrar örneklerinin kültüründe anlamlı sayıda bakterinin gösterilmesidir.

2.6.1. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Labarotuar

Çocuklarda kültür için idrar orta akım, torba bağlama, sonda yöntemi ve suprapubik aspirasyonla elde edilir.

1. Torba bağlama: Yenidoğan ve tuvalet eğitimini tamamlamamış çocuklar için invaziv olmayan fakat kontaminasyon riski taşıyan bir yöntemdir. Kontaminasyon

riskinden dolayı takıldığı süreden 30 dk sonra idrar alınamamışsa torba değiştirilmelidir. Bu yöntemle idrar elde ediminde kültür negatif çıkması anlamlıdır.

2. Orta akım yöntemi: Tuvalet eğitimi almış her yaş grubunda uygulanabilen bu yöntemde önemli olan örnek verme önce perine temizliği yapıp işemenin ortasında steril şartlara uyularak örneğin alınmasıdır.

3. Kateterizasyon yöntemi ve suprapubik aspirasyon: Torba ile örnek alınmış anlamlı bakteriüri ($>10^5$ CFU/ml) saptanan hastalarda veya acil tedavi gerektiren durumlarda kontaminasyon riski ve psikolojik etkileri nedeni ile nadir olarak uygulanan invaziv yöntemlerdir. Kateterizasyonda infantlarda 5F, daha büyük çocuklarda uygun kayganlaştırıcı kullanılarak 8F polietilen feeding sonda kullanımı ile travma ve kontaminasyon ihtimali en aza indirilmeye çalışılır (Dönmez 2003).

İdrar kültürü: Tanı için en güvenilir yöntem olan kültürün değerlendirilmesinde idrarın alınış yöntemine göre bakteriüri yorumu değişmektedir. En sık kullanılan orta akım yöntemine göre iki kez orta akım idrarında 10^5 /mL ve daha fazla bakteri üremesi %95 tanı koydurucudur. Bakteriürinin saptandığı şüpheli durumlarda kateterle ve suprapubik aspirasyon yöntemi ile örnek alınıp teyit edilebilir. Sterilite şartlarına dikkat edilerek alınmış bir orta akım idrar kateterle alınmış kadar güvenilir sonuç verir. Bakteriürinin kontaminasyondan ayırt edilmesinde sayısal değerler önemlidir. Bu nedenle ÜSE semptomları olan hastalarda 10^2 - 10^4 CFU/ml bakteri üremesi de anlamlıyken, 10^2 'den az olan üremeler kontaminasyon kabul edilir. Tablo 2.1'de yöntemlere göre anlamlı bakteriüri sayıları verilmiştir. Kültürde yalancı pozitiflik kontaminasyon ya da steril şartlara uyulmadan örnek alınmasına bağlı iken; kültürde yalancı negatiflik ise antibiyotik kullanımı, örnek alma hazırlığının sabun ya da dezenfektanlarla yapılmasından kaynaklanmaktadır (Lin ve ark 2000).

Dönmez O. 2003'ten alınmıştır.

Tablo 2.1. İdrarın alınış yöntemine göre anlamlı bakteriüri sayısı

İdrar alınma şekli	Koloni sayısı	Enfeksiyon ihtimali (%)
Suprapubik aspirasyon	Herhangi bir gram negatif ya da >2000-3000 gram pozitif bakteri	>99
Kateterizasyon	$>10^5$	95
	$10^4 - 10^5$	Muhtemelen enfeksiyon
	$10^3 - 10^4$	Kuşkulu, tekrar edilmeli
	$<10^3$	Muhtemelen enfeksiyon değil
Orta akım idrarı • Erkek • Kız	$>10^5$	Enfeksiyon
	$>10^4$	Muhtemelen enfeksiyon
	3 örnek $>10^5$	95
	2 örnek $>10^5$	90
	1 örnek $>10^5$	80
	$5 \times 10^4 - 10^5$	Kuşkulu, tekrar edilmeli
	$10^4 - 5 \times 10^4$	Semptomatik ise kuşkulu, tekrar edilmeli
$10^4 - 5 \times 10^4$	Aseptomatik ise enfeksiyon olası değil	
$<10^4$	Enfeksiyon değil	

İdrar analizi: Uygun şartlarda alınan idrarın mikroskopta direk bakışı ÜSE tanısı adına önemli bilgiler verir. Tanıda gerekli olan piyüri ve bakteriüridir. 5-10 cc santrifüje edilmiş idrar örneğinin ışık mikroskobu altında 40'luk büyütmede incelenmesi ile her sahada 5 ve daha fazla lökosit bulunması, santrifüj edilmemiş idrarda erkeklerde milimetreküpte 10 lökositten fazla, kızlarda milimetreküpte 50 lökositten fazla bulunması piyüri, bakteri görülmesi ise bakteriüri olarak değerlendirilir (Graham ve Galloway 2001). Piyürinin bakteriüriyi göstermede pozitif prediktif değeri %84.6 olarak bildirilmiştir (Hoberman ve Wald 1997). Lökosit görülmemesi ise ÜSE tanısından uzaklaştırır. ÜSE dışında ateş, vajinal akıntı, kimyasal irritasyon, viral enfeksiyon apandisit, glomerülonefrit, böbrek

tüberkülozu, dehidratasyon, ürolitiazis, interstisiyel nefrit, renal tübüler asidoz steril piyüri nedenleridir. İdrar incelemesinde lökosit silendiri görülmesi piyelonefrit lehine bulgulardandır (Graham ve Galloway 2001).

Nitrit testi: Bakterilerin normal şartlarda idrarda bulunan nitrata nitrite indirilmesi esasına dayanan ve sık kullanılan bu testin ÜSE adına fikir verici olabilmesi için 3-4 saat kadar beklemiş idrardan bakılması gerekir ki bu nedenle sabah ilk idrar uygundur. İdrar kültürü ile ÜSE olduğu teyit edilmiş çocuklarda yapılmış çalışmada nitrit testi pozitifliği %65,4 olarak bulunmuştur. Yalnız nitrit testinin lökosit esteraz testi ile birlikte kullanıldığında sensitivite %78-92, spesifitesi %60-98 bulunduğu ifade edilmiştir (Dönmez 2003, Taşkesen ve Bayazıt 2009).

Lökosit esteraz: Nötrofiller içindeki esterazı histokimyasal yöntemle saptayan bir dipstick testidir. İdrarda mililitrede 10 ve daha fazla sayıdaki lökosit saptamak için duyarlılığı %75-96, özgüllüğü %94-98'dir. Bazı durumlarda yanlış sonuçlar verebildiğinden dolayı güvenilirliği sınırlı bir yöntemdir. İdrar analizinin kültüre göre duyarlılık ve özgüllüğü tablo 5'te verilmiştir.

Kan tahlilleri: Ateşli ÜSE geçirdiğinden şüphelenilen hastalardan kan elektrolitleri, üre, kreatinin değerleri ve akut faz reaktanları çalışılması alt ve üst üriner sistem ayırımında; dolayısıyla tedavi ve takip aşamasında fikir vericiliği açısından önemlidir. C-reaktif protein (CRP) renal parankimal hasarı olan hastaların tanımlanmasında düşük sensitiviteye sahipken, prokalsitonin bu konuda güvenli bir belirteç olarak kullanılabilir (Leroy 2011, Kotoula ve ark 2009).

2.6.2. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Radyolojik İncelemeler

ÜSE'de görüntülemenin amacı renal parankimal hasarı olan ve hasar riski olan çocukların saptanması ayrıca üriner sistem taşları ile obstrüktif üropatilerin belirlenmesidir.

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG): Böbrek taşı, vertebra anomalileri, böbrek boyutları konusunda bilgi veren basit uygulanabilir bir yöntemdir.

Ultrasonografi (USG): Radyasyonsuz, ağrısız ve non-invaziv olmasıyla çocuklarda öncelikle başvuru bu yöntem böbrek boyutları, şekli, ekojenitesi ve

konturları değerlendirilerek parankimal hastalıklar hakkında ve toplayıcı sisteme ait anatomik defektler hakkında fikir verir. Deneyimli radyologlar tarafından yapıldığı takdirde fokal renal skar ve komplike olmayan duplikasyon dışında renal anomalileri saptamada oldukça etkin bir yöntemdir. Dezavantajlı tarafı uygulayan kişinin deneyimine bağlı olması ve akut inflamatuvar değişiklikleri saptamada duyarlılığının düşük olmasıdır. Ateşli ÜSE tedavi edildikten sonra elektif koşullarda USG sadece 6 aydan küçük çocuklar için önerilmektedir fakat (NICE Clinical Guidelines 2007) bununla birlikte Amerikan Pediatri Akademisi (APA) rehberinde ise 2 yaş altındaki ateşli ÜSE saptanan tüm çocuklarda USG yapılması önerilmektedir.

Voiding sistoüretrografi (VCUG): İnvaziv olması, yüksek oranda radyasyon içermesi, kontrast madde kullanılması gibi dezavantajlarının yanında vezikoüreteral reflü, duplikasyon, üreterosel posterior üretral valv, üretral polipler, üreterin üretra içine ektopik açılımı, rektoüriner fistül, interseks anomaliler, nöropatik mesane, mesane divertikülü ve üretral striktürlerin araştırılmasında kullanılan oldukça fikir verici bir radyolojik yöntemdir. Çekim planlamasında dikkat edilmesi gereken en önemli unsur asendan bakteri yayılımının engellenmesi ve enflamasyona bağlı meydana gelen VUR'un yanlış yorumlanması nedeniyle hastada aktif ÜSE'nin olmaması gerektiğidir. Bu nedenle aktif enfeksiyondan 4-6 hafta sonra çekim yapılması uygundur.

İntravenöz piyelografi (İVP): Böbreğin toplayıcı sisteminin anatomik bozuklarını tanımlamak için kullanılan yöntemdir. Renal skarı göstermek amacıyla daha çok DMSA sintigrafisi tercih edildiğinden bu konuda ikinci planda kalmıştır.

Nükleer çalışmalar: Üriner sistemin morfolojik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde kullanılan sintigrafik yöntemler, ek olarak az oranda radyasyon içermesi ve öncesinde hazırlık gerektirmemesi gibi avantajları ile çocukluk çağında da giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. ÜSE sonrası parankimal hasarların değerlendirilmesinde, pelvikalisijel sistem ve/veya üreter dilatasyonlarının tanı ve takibinde, vezikoüreteral reflü tanısında, transplante böbreğin takibi, revasküler hipertansiyon tanısı gibi yaygın kullanım alanı bulunmaktadır.

Tc-99m DMSA Statik Böbrek Sintigrafisi: İntervenöz olarak verilen glomerüllerden filtre edilen, tübüler geri emilimi ve sekresyonu olmayan bir madde olan süksinat glomerüllerde filtre olduktan sonra kortikal hücreler tarafından tutulur. Renal tübüler hücrelere bağlanarak fonksiyon gören renal korteksin değerlendirilmesine olanak sağlar. Sekresyonunun yetersiz olmasından kaynaklı toplayıcı sistem ve üreterler hakkında bilgi vermez. 4-6 saat sonra verilen maddenin %50'si parankimde birikir ve değerlendirmeye müsait net bir görüntü ortaya çıkarır (Öktem 2005). Akut pyelonefritte, renal sintigrafi görüntülerinde parankim kaybı yoktur ve radyofarmasötik maddenin parankim tarafından uptake edilmesinde fokal ya da diffüz azalmayla birlikte genellikle tek veya multipl, fokal, yumuşak kenarlı, kontur deformitesi görülür. Lezyonlar üst, orta ve alt zonların hepsinde görülebilir. Akut pyelonefrit tanısı almış çocuk hastaların %60-90'ında DMSA sintigrafisi ile tutulum defektleri saptanır. Renal parankimal hasarlarda ise, hacim kaybı ile birlikte uptake azalması beklenir. 4-6 ay sonra tekrarlanan sintigrafik incelemede %50 veya daha fazla olguda akut dönemde uptake azalması görülmeyebilir. Bu nedenle oluşan parankimal hasarın skar olarak tanımlanabilmesi için 4-6 aylık bir süre gerekmektedir. Akut pyelonefrit tanısında DMSA sintigrafisinin duyarlılığı yaklaşık %90, özgüllük ise %100 olarak bildirilirken; renal parankimal skarın saptanmasında sensitivite %76 iken spesifite %98 olarak bildirilmektedir (Özcan 1999, Rossleigh 1998). Pyelonefritte radyofarmasötik madde tutulumu azalmasının nedenleri çoklu nedene bağlı olduğu düşünülse de daha çok tübülo-intestinal inflamasyon ve/veya püü oluşumu nedeniyle basınca maruz kalan glomerüllerde, peritübüler kapillerde ve vaza rektalarda intersitisyel ödemin meydana gelmesi ve granüosit lizisine bağlı ortaya çıkan toksik yan ürünlerinin aktif tübüler transport mekanizmasını bozması mekanizmaları üzerinde durulmaktadır.

Dietilen triamin pentaasetik asit (99mTc DTPA) ya da merkaptasetiltriglisin (MAG 3): Hidronefrozu olup VUR'u olmayan vakaların böbrek fonksiyonlarının kantitatif değerlendirilmesinde kullanılan dinamik sintigrafik yöntemlerdir. Akut pyelonefritin tanı aşamasında kullanılmazlar.

Radyonüklid sistografi: VCUG'a göre düşük radyasyon dozu ile kız çocuklarında reflünün tespiti ve takibi için kullanılabilir. Fakat bu yöntem düşük dereceli (1-2) reflülerin ve anatomik bozuklukların değerlendirilmesinde yetersizdir.

2.7. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Tedavi ve İzlem

Ateşle başvuran hastalarda göz ardı edilmiş ÜSE özellikle ilk üç yaş grubunda renal parankimal hasar ile sonuçlanabilmekte, tedavide birkaç günlük gecikmenin ise parankim hasar derecesini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle riskli bebek ve küçük çocuklarda klinik ve diğer laboratuvar yöntemleriyle ÜSE düşünülüyorsa kültür sonuçlar çıkana kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanması gerekmektedir (Hacımustafaoğlu 2011). ÜSE'de tedavideki amaç semptomatik rahatlamayı sağlamak, enfeksiyonu tedavi etmek, renal parankimal hasar oluşumunu engellemek, varsa altta yatan anatomik ve nörolojik bozuklukları saptayıp tedavisini sağlamak ve enfeksiyonun tekrarını engellemektir. ÜSE'nin tedavisine hastanın yaşı ve genel durumunu göz önünde bulundurarak karar vermek gerekmektedir. Ürosepsis ihtimalinin yüksek olduğu ilk 3 ayındaki hastalar yatarak ve parenteral yolla tedavi gerektirir. Daha büyük yaş grubunda ise ÜSE'nin komplike olup olmadığına göre karar verilir. Komplike ÜSE'de 39°C ve üzeri ateşe ilaveten toksik görünüm, kusma, orta veya ağır derecede dehidratasyon ve huzursuzluk vardır ki bu hastaların yatarak tedavi almaları gerekmektedir. Komplike olmayan vakalar ise ateşe rağmen toksik bir görüntü sergilemezler ve huzurludurlar. Oral toleransı iyi olan bu hasta grubu oral veya parenteral antibiyotik tedavisi ile ayaktan izlenebilirler. Tedavinin en önemli ögesi antibiyotiktir fakat hidrasyon başta olmak üzere üriner pH ve üriner antiseptikler de destek tedavide faydanılan diğer yöntemlerdir.

Antibiyotik tedavisi: Üç aydan küçük bebekler hastaneye yatırılarak tedavi edilirler. Sıvı desteği alabildikleri müddetçe oral olarak sağlanmalı, kusma ve oral alım yetersizliğinde intravenöz sıvı ile desteklenmelidir. Antibiyotik seçiminde ilk olarak önerilen ampisilin + aminoglikozid veya 3. kuşak sefalosporin ile birlikte aminoglikozittir. Kültür sonucunda antibiyograma göre tedavi değiştirilebilir. Hastanın genel durumu ve kliniği göz önünde bulundurularak parenteral tedaviye 10-14 gün devam edilmesi uygundur (Chon ve ark 2001). Tedavi başlangıcından 2 gün sonra bakılan idrar kültüründe bakteriyürinin kaybolması tedaviye yanıtın

göstergesidir. Bu hastalara tanı anında veya ilk 24-48 saat içinde üriner USG ve 4-6 hafta sonrasında VCUG planlanarak, tedavi bitimiyle beraber profilaktik antibiyotik tedavisi başlanır.

Üç aydan büyük hastalarda komplike ÜSE olduğu düşünülen akut pyelonefrit hastaları yatırılarak tedavi edilir. Oral alım durumuna göre oral+intravenöz sıvı desteği yanısıra parenteral tedavi seçiminde öncelikle ampisilin+gentamisin ya da 3. kuşak sefalosporin+aminoglikozit tercih edilir. Hastaların VCUG ile VUR'u olup olmadığı netleşene kadar profilaksi almaları uygundur. Komplike olmayan vakalar ise 1-3 günlük parenteral tedavinin ardından geniş spektrumlu oral antibiyotik ile tedavi 10-14 güne tamamlanır veya dehidratasyonu olmayan vakalarda ampirik olarak sefalosporinler (sefadroksil, sefalekssin, sefuroksim, sefiksim), amoksisilin klavulonik asit ve trimetoprim/sülfametoksazol oral olarak başlanıp, 48 saat sonra idrar kültürü ile yanıt değerlendirilir (Chon ve ark 2001, Dönmez 2003). Üç aydan büyük ve alt ÜSE (sistit) düşünülen çocuklar oral antibiyotikler ile 3 gün süre ile tedavi edilebilirler. Bu amaçla trimetoprim, nitrofurantoin, sefalosporin veya amoksisilin tercih edilebilir (NICE Clinical Guidelines 2007). ÜSE'de parenteral ve oral kullanılan antibiyotiklerin dozları tablo 2.2'de verilmiştir.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 2014'ten alınmıştır.

Tablo 2.2. ÜSE tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve dozları

Parenteral tedavi		Oral tedavi	
Antibiyotik	Doz	Antibiyotik	Doz
Seftriakson	75mg/kg/g, tek doz	Amoksisilin-klavulonat	20-40mg/kg/g, 3 doz
Sefotaksim	150mg/kg/g, 3-4 doz	Trimetoprim-sülfometoksazol	6-12mg/kg/g, 2 doz
Seftazidim	100-150mg/kg/g, 3 doz	Sefiksım	8mg/kg/g, tek doz
		Sefpodoksım	10mg/kg/g, 2 doz
Gentamisin	7.5 mg/kg/g, 3 doz	Sefprozil	30mg/kg/g, 2 doz
Tobramisin	5 mg/kg/g, 3 doz	Sefuroksım	20-30mg/kg/g, 2 doz
Piperasilin	300 mg/kg/g, 3-4 doz	Sefaleksın	50-100 mg/kg/g, 4 doz

Diyabetik, immünsüprese, uzun süre geniş spektrumlu sistemik antibiyotik alan, parenteral beslenme alan ve katereri olan hastalarda fungal enfeksiyonlara rastlanabilmektedir. 100.000 koloni/ml'den fazla üreme olursa anlamlı kabul edilir ve tedavide flukonazol 3-5 mg/kg/gün IV ya da özellikle üst ÜSE belirtileri olan hastalarda 10-14 gün süre ile Amfoterisin B'nin parenteral kullanımı önerilmektedir. Ayrıca hastaların kateterinin ve immünsüpresif ilaçlarının kesilmesi tedavide yardımcıdır (Carvalho ve ark 2001).

Hidrasyon: ÜSE'de destek tedavisi olarak uygulanan hidrasyon bakterilerin dilüe olmasını ve enfekte idrarın mesaneden uzaklaştırılmasını hızlandırarak tedaviye

yardımcı olur. Yine hidrasyon ile birlikte amonyak konsantrasyonu ve medüller tonisitenin düşmesiyle yavaşlamış kompleman aktivasyonu ve PNL göçü hızlanır

Üriner pH: Asidik idrarda antibakteriyel aktivite artmaktadır. Bu mantıkla kullanılan hippürik asit idrarın önemli ögesi olup benzoik asitin glisin konjugatıdır ve çözünmemiş moleküllerin konsantrasyonuna göre bakteriostatiktir (**İpekçi ve ark**)

Üriner antiseptikler: İdrarda konsantre olup yeterince seruma geçemeyen nitrofurantoin, metenamin, fosfomisin-trometamin ile yabancı mersini suyu gibi üriner antiseptiklerin çocuk hasta grubunda kullanımları kısıtlıdır.

Profilaksi: Kız çocuklarında daha fazla olmak üzere ÜSE geçiren hastaların %8-30'unda tekrarlama eğilimi vardır. Tekrarlayan ÜSE'nin çoğu farklı mikrobiyal ajanlarla meydana gelmekte ve antibiyotik direnci geliştirebilmektedirler (**Conway ve ark 2007**). VUR'u olmayan hastalarda 6 ayda 2 veya daha fazla, yılda 3 veya daha fazla ÜSE geçirenlere profilaksi verilebilir. Altta yatan bir anatomik bozukluk veya VUR gibi hastalıkların varlığında sorun devam ettiği sürece profilaksiye devam edilir. Amerikan ve İngiliz rehberlerinde 2-24 ay arası çocuklarda ilk ÜSE atağından sonra profilaksi önerilmezken VUR'u olan hastalarda iyi planlanmış çalışmalar sonucuna göre profilaksinin enfeksiyon atağı ve renal hasarı önlediği belirtilmiştir (**Roberts 2011**). Direnç gelişimi riski nedeni ile geniş spektrumlu antibiyotikler profilaksiste tercih edilmemelidir (**Hacımustafaoğlu 2011**). Profilaksi alan hastalarda daha sonraki ÜSE ataklarında antibiyotik direnci belirgin olarak yüksek saptanmaktadır (**Hoberman ve Chesney 2014**). Profilaksiste kullanılacak antibiyotikler ve dozları tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. ÜSE’de profilaksi amacıyla kullanılan ajanlar ve dozları

ANTİBİYOTİK	GÜNLÜK DOZ
Nitrofurantoin	1-2 mgr/kg/gün, gece 1×1 (Klebsiella dirençli)
Trimetoprim sulfometoksazol	1-2 mgr/kg/gün, gece 1×1 (Enterobakter dirençli)
Sulfisoxazole	10-20 mgr/kg/gün, 2×1
Nalidiksik asit	30 mgr/kg/gün, 2×1
Amoksisilin	20 mgr/kg/gün, gece 1×1
Sefiksim	1-2 mgr/kg/gün, gece 1×1

3. VEZİKOÜRETERAL REFLÜ ve RENAL SKAR

Üreterovezikal (UV) bileşim yeri yetersizliğine bağlı idrarın mesaneden üreterlere ve renal toplayıcı sisteme geriye kaçışına VUR denilmektedir. Üreterovezikal bileşkede özel bir sfinkter ya da kapak yapısı olmaması nedeniyle reflü engelleyici mekanizma üreterin mesane içine girdiği özel anatomik yerleşime ve mesane ile üreterdeki basınç dinamiklerine bağlıdır. Konjenital üreterovezikal bileşke anomalilerinde primer VUR görülürken, enfeksiyon, anatomik veya fonksiyonel bozukluklar ile sekonder VUR gelişebilmektedir (Gargollo ve Diamond 2007). Genitoüriner sistemin anatomik bozuklukları içinde en sık karşılaştığımız VUR'un fark edilip bir hastalık olarak kabul görmesi ve çocukluk yaş gurubunda öneminin anlaşılması uzun zaman almıştır. İlk kez Galen ve hidrodinamiğinin fiziki kurallarıyla çizimleriyle Leonardo da Vinci tarafından gözlemsel düzeyde tanımlanan bu hastalığın mekanizması daha sonraları hayvan deneyleri ile anlaşılmıştır (Gökçe İ ve Alpay H 2012, Lines 1982, Polk 1965).

Üreterovezikal Bileşke Anatomisi: Vezikoüreteral reflü sebeplerinin anlaşılabilmesi UV kapakçıkların anatomik olarak gösterilmesi gereğini ortaya koymuş ve bu konuda Hutch (1972), Tanagho ve Pugh'n (1963) çalışmaları yol gösterici olmuştur. Şekil 1.

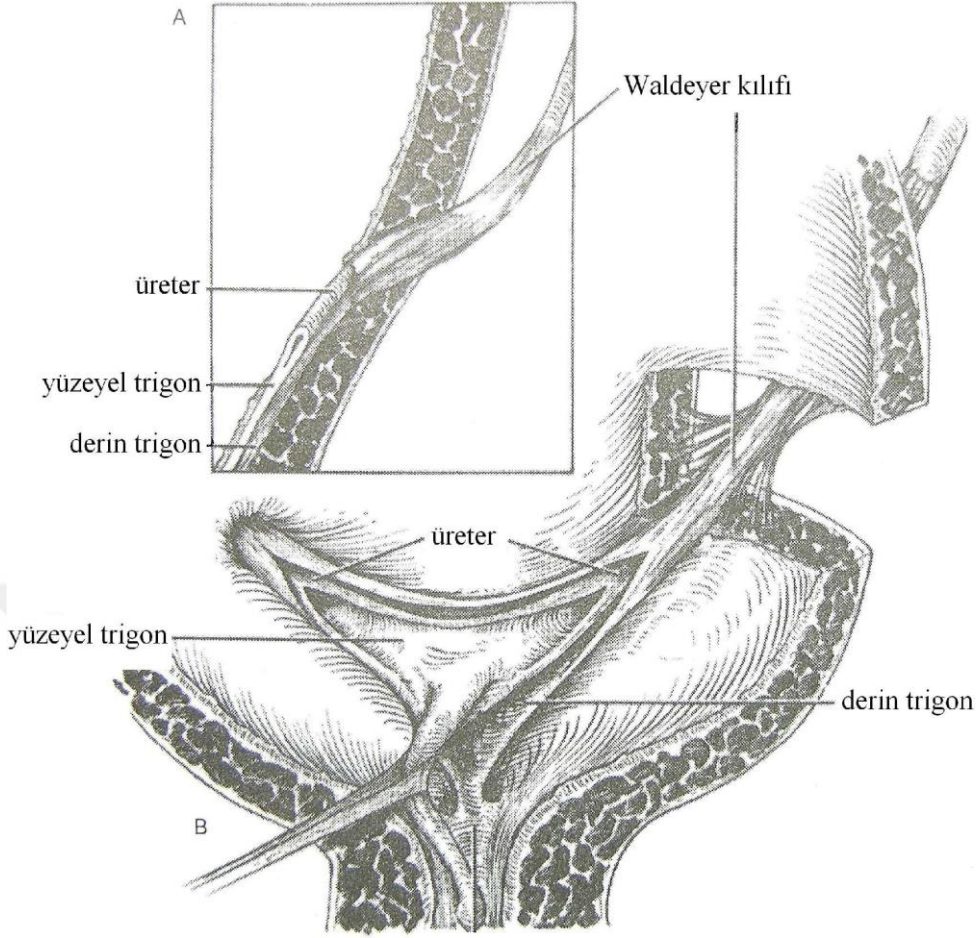
A. Mezodermal Bileşen

1. Üreter ve Yüzeyel Trigon: Böbrek kaliksleri, pelvis ve ekstrevezikal üreterin düz kas dokusu peristaltik aktiviteye zemin oluşturan sarmal liflerden meydana gelir. Mesane duvarına yaklaştıkça kas lifleri uzunlamasına bir şekil alır. Mesane içinde eğimli seyreden intravezikal üreter yalnızca uzunlamasına kas liflerinden oluştuğundan peristaltik aktivite gösteremez. Bu düz kas lifleri üreter orifisine yaklaştıkça, üreterin çatısını oluşturanlar lifler her iki yana ayrılarak tabanı oluşturanlarla ve diğer üreter kas lifleri ile birleşir ve yüzeyel trigon oluşur. Trigon mesane boynunu geçerek erkekte veru montanum ve kadında himen iç kısmında sonlanır. Sonuç olarak üreterotrigonal kompleks tek bir oluşumdur (Vatandaşlar F 2011).

2. Waldeyer Kılıfı ve Derin Trigon: Mesanenin 2-3 cm yukarisından başlayan eksternal uzunlamasına düz kas tabakası üreteri sarar ve birkaç detrüör lifi ile bağlandığı mesane duvarı içinden geçer. Mesane lümeni içinde ise çatı lifleri taban lifleri ile birleşmek üzere ayrılıp daha sonra yayılarak karşı taraf üreterin kas demetleri ile birleşir ve mesane boynunda derin trigonu oluşturur (Vatandaşlar F 2011).

B. Endodermal Bileşen:

Mesane detrüörünün içinde iç içe geçmiş kas demetleri internal orifiste yaklaşmalarına rağmen 3 tabaka halinde yapılırlar. Uzunlamasına liflerden oluşan iç katman üretra içinde submukozal devam eder. Kadında eksternal meanın hemen içinde erkekte prostatın kaudal ucunda sonlanır. Dairesel liflerden oluşan orta katman önde kalınlaşır ve mesane boynunda sona erer. Uzunlamasına liflerden oluşan dış katman ise kadın üretrasının dış yüzeyinde dairesel ve sarmal bir seyir gösterirken erkekte periprostatik doku içine girer. Bunlar vezikoüreteral sfinkteri oluşturur (Vatandaşlar F 2011). Şekil 3.1 de üreterotrigonal kompleks gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Normal üreterotrigoal kompleks. (Tanagho EA ve Pugh RCB 1963)

Epidemioloji: Vezikoüreteral reflü çocukların yaklaşık % 1-3'ünde görülür. Tekrarlayan ÜSE olan çocuklarda ise bu oran %30-50 arasında değişmektedir. Hastaneye yatış gerektiren 124 ÜSE vakasını konu alan bir çalışmada VUR sıklığı %32 olarak tespit etmiştir (Gelfand ve ark 1999). Antenatal hidronefroz tanılı hastalarda VUR görülme sıklığının arttığı ve bu oranın % 10 civarında olduğu bilinmektedir. Antenatal dönemde anormal üriner sistem ultrasonografileri bulunan 130 yenidoğanın postnatal 49'unda (%38) VUR saptanmıştır. (Zerin ve ark 1993).

Vezikoüreteral reflü için spesifik bir kalıtım şekli henüz belirlenmemekle birlikte olguların kardeşlerinde VUR prevalansı yaklaşık % 32'dir. Bu oran, dizigotik ikizlerde % 35-50, monozigotik ikizlerde ise % 80-100'e çıkabilir (Soylu 2011). Anne babada VUR öyküsü varsa risk artmaktadır. Bu bulgular VUR'un ailesel geçiş

yönüne işaret eder. Bu konuda yapılmış çalışmalarda üreter oluşumunda anahtar rol oynayan SLIT2 protein ve reseptörü ROBO₂'yi kodlayan genlerin familyal VUR'da etkili olabileceği düşünülmüştür (Dobson ve ark 2013). İnsanlarda hücre özelleşmesi vücut segmentasyon işleyişinden sorumlu özellikle böbrek hücrelerinde eksprese edilip ve üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin gelişmesini sağlayan Paired Box Genes (PAX) ile yapılan çalışmalar ise VUR'da otozomal dominant geçişi desteklese de VUR saptanan ailelerde bu gen lokusu açıkça gösterilememiştir (Anonymous 1996). Fakat hayvan deneylerinde PAX-2 geni hasara uğratılmış ratlarda metanefritik duraklama ve megaüreter gözlenmesi üreteral gelişim ve VUR'da PAX-2 genlerinin rol oynadığını desteklemektedir (Torres 1995).

Cinsiyete göre reflü görülme sıklığı yaşa bağlı olarak değişik dağılım göstermektedir. Prenatal tanılı hidronefroz popülasyonunun %80'ini erkek bebekler oluşturmaktadır ve reflüleri bilateral ve yüksek dereceli olma eğilimindedir. Fakat bu hastalarda VUR'un erken gerileme oranı daha yüksektir (Penido Silva 2006). Daha ileri yaşlarda ise ÜSE sonrası VUR tespit edilenlerin ise çoğunluğunu kızlar oluşturur. Her iki cinsiyet arasında gözlenen bu farklılığın alt üriner sistem, mesane çıkışı ve üretra fonksiyonlarında farklılığa bağlı olduğu düşünülmektedir (Yavuz 2014, Khoury A 2007). Vezikoüreteral reflünün beyaz ırktan çocuklarda siyahi çocuklara göre 10 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Hatta literatürde mavi gözlü, sarı saçlı, açık tenli ya da kızıl saçlı erkek hastalarda daha sık olduğu belirtilmektedir (Skoog 1991).

Etyopatogenez: Bellini kanalları aracılığı ile papiller toplayıcı kanallardan çıkan idrar kaliks ve renal pelviste toplanır, üreterden aşağı doğru akıp, trigon bölgesindeki üreter ağzı aracılığı ile mesaneye girer. İdrar ile dolumu sırasında mesane düz kasının gevşemesi ile intravezikal basınç düşürülür (< 20 cm H₂O). Miksiyon sırasında mesane düz kasının kasılması ile intravezikal basınç yükselse de eksternal sfinkter gevşeyerek idrarı mesaneden boşalttığı için bu basınç 35 cm H₂O'yu aşmaz (Soylu 2011).

Fizyolojik şartlarda idrarın geri kaçışını engelleyen UV bileşkenin anatomik özelliği ve tek yönlü akıma müsaade eden fizyolojik kapak (valv) mekanizmasıdır.

İdrar üreterde hiatusa yaklaştıkça intravezikal longitudinal kaslar kasılır. Bu kasılmayla birlikte üreter orifisi hiatusa doğru çekilerek intravezikal üreter kısaltılmış ve genişletilmiş böylece de akım direnci azaltılmış olur. Üreteral peristaltik basınç 20-35 cmH₂O arasındadır bu nedenle idrar istirahat halindeki 10-15 cm-H₂O düşük basınçtaki mesaneye rahatlıkla boşaltılır. Miksiyon sırasında ise UV birleşim yerinin longitudinal kasları orifisi ve submukozal tüneli kapatarak idrarın üreterlere kaçması engellenir. Üreterovezikal bileşim yerinde aktif ve pasif rol oynayan valv mekanizması, mesane içine giren üreterin oblik olarak submukoza boyunca ilerlemesi ve üreterin longitudinal kas tabakasının detrusör içinde geçmesi sonucu oluşur.

Trigonu zayıflatan ve intravezikal üreterin kılmasına yol açan bütün etkenler reflü ile sonuçlanabilmektedir. Tanagho ve ark'nın 1965 yılında yaptıkları hayvan deneylerinde trigon bütünlüğünün bozulmasının reflü ile sonuçlanması, tek taraflı lomber sempatektomide aynı taraf trigonun paralizisi ve üreter orifisinin dışa kayması ile VUR görülmesi normal üreterotrigonal tonusun VUR'u önlediği kanısını doğrulamıştır. Fakat intravezikal basıncın, intravezikal üreteri arkasındaki kas dokusuna sıkıştırarak üreterovezikal yeterliliği sağlayan ana mekanizma olmadığını ortaya koymuştur. Primer reflüsü olan hastaların trigon biyopsilerinde düz kas dokusunun gelişmediği dikkat çekmektedir. Yine bu çalışmanın bir diğer sonucu böyle bir trigonda elektriksel uyarıyla zayıf kontraksiyon elde edilmiş olup özellikle çocuklarda reflünün asıl nedeninin üreterotrigonal kas dokusunun doğumsal güçsüzlüğü olduğudur (Vatandaşlar 2009).

Vezikoüreteral reflü etyolojisine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmıştır.

Primer VUR: Primer reflü, üreterotrigonal bileşkenin yapısında ve fonksiyonunda doğumsal. hatalı gelişim sonucu oluşan yetersiz valvüler mekanizmayla meydana gelir. Mesane düşük basınçta idrar depolamasına rağmen, üretere idrar kaçağı olur. Üreterin intravezikal bölümü hemen daima kısadır.

Sekonder VUR: Üreterovezikal anatomi normaldir. Bu gruptaki VUR`lar mesanenin fizyolojik boşaltımını engelleyen ve mesane içi basıncın yükselmesine neden olan mesane obstrüksiyonu veya artmış mesane basıncı sonucu ortaya çıkar.

Dolayısıyla reflünün şiddeti obstrüksiyonun süresi ve şiddetiyle paralel olarak artar. Sekonder VUR nedenleri 4 grupta incenir.

1. İnfravezikal obstrüksiyon

a-Anatomik: Posterior üretral valv (Obstrüktif nedenler içinde en sık görülenidir.), üreterosel, meatal stenoz

b-Fonksiyonel: İşeme disfonksiyonu, nörojenik mesane, unstabil mesane

2. Üreter anomalileri

a. Komplet üreter duplikasyonu

b. Ektopik üreter orifisi

c. Üreterosel

3. Mesane enfeksiyonları

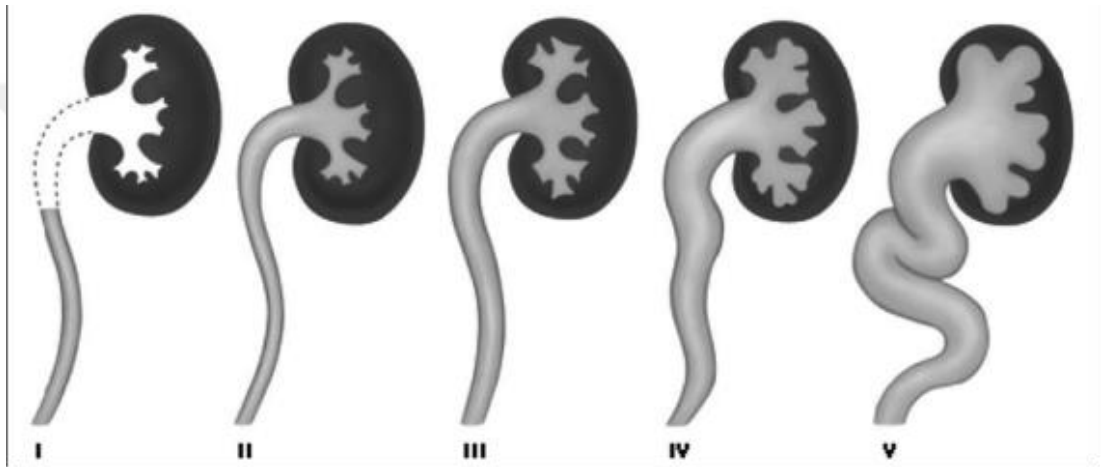
4. İyatrojenik nedenler: Cerrahi sonrası (Prostatektomi, üreterosel rezeksiyonu) (Söylemezoğlu 2010).

İşeme disfonksiyonu: Anormal işeme alışkanlıkları reflü ilişkilidir. Tuvalet eğitimi almış çocuklar özellikle de kızlar işeme dürtülerini engelleyerek mesane fonksiyonlarını bozabilmektedirler. Bu davranış sonuçta anormal derecede yüksek işeme basıncı, aşırı aktif mesane ve mesane kompliyansının azalması ile sonuçlanır. Mesane işleyişindeki bu farklılık ya primer VUR'u tetiklemekte ya da iyileşmesini engellemektedir. Öte yandan kabızlık gibi barsak fonksiyonu değişiklikleri mesane fonksiyonunun daha fazla kötüleşmesiyle primer VUR'un gelişmesi ve sebat etmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle doğru tuvalet eğitimi koruyucu ve tedaviyi destekleyicidir (Vatandaşlar 2009).

Klinik Semptomlar ve Tanı: Veziköüreteral reflünün klinik olarak ortaya çıkışı yaş gruplarına göre değişmektedir. Antenal hidronefroz tanıları gebelikte USG takipleri ile kolay tespit edilir hale gelmiştir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda klinik özgün değildir. Ateş, kusma, huzursuzluk, oral alım azlığı, uzamış sarılık, febril konvülziyon gibi semptomlar herhangi bir enfeksiyon ile kolaylıkla karışabilir. Hatta bazı hastalar büyüme geriliği, batında kitle, böbrek yetmezliği veya sepsis ile başvurabilirler (Yavuz 2014). Daha büyük yaş grubunda ise dizüri, pollaküri, enürezis, idrar inkontinansı gibi sistizm semptomları, miksiyon sırasında lomber bölgede ağrı, reflü nefropatisine bağlı üremi, hipertansiyon ve KBY tablosu ile

başvuru görülür. Prenatal şüphe, ailesel VUR, mesane disfonksiyonu ve tekrarlayan ÜSE varlığında kuvvetle muhtemel VUR varlığı akla gelmelidir (Söylemezoğlu 2010).

Tanı aşamasında laboratuvarında idrar tetkiki, idrar kültürü, böbrek fonksiyon testleri değerlendirilirken radyolojik olarak DÜSG, USG, VCUG, İVP, DMSA sintigrafisi gibi yöntemlerden faydalanılır. Voiding sistoüretrografi en geçerli tanı yöntemidir. Tanı idrarın mesaneden üst üriner sisteme geri kaçışının gösterilmesi ile konur. Uluslararası Reflü Çalışma Grubu VUR’u 5 dereceye ayırarak sınıflamıştır (Lebowitz 1985). Şekil 3.2 de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama (Söylemezoğlu O. 2010)

Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama:

1. Derece: Kontrast madde yalnızca üreteri doldurur.
2. Derece: Kontrast madde renal kalikslere kadar çıkar; üreter dilate değil.
3. Derece: Üreter ve renal pelvis hafif dilate, kaliksler küntleşmemiştir.
4. Derece: Üreterler hafif tortioze, renal pelvis dilate, kaliksler küntleşmiştir.
5. Derece: Üreterler belirgin tortioze, renal pelvis ve kaliksler oldukça dilatedir.

Bu sınıflamaya göre reflünün derecesi kendiliğinden düzelme ve renal parankimal skar oranı ile bağlantılıdır. Son yıllarda ÜSE sonrası renal hasar gelişiminin tahmin edilenden az olması, bu skarlardan bazılarının konjenital displazi olduğu anlaşılması bu konuda bazı yaklaşımları değiştirmiştir. İngiliz “National Institute for Health and Clinical Excellence” (NICE) rehberi tekrarlayan veya atipik ÜSE geçiren 6 ayın altındaki tüm çocuklara; USG’de dilatasyon, kötü idrar akımı, E.

coli dışı ajan ile enfeksiyon veya ailede VUR öyküsü olan 6 ay-3 yaş arası çocuklara VCUG çekilmesini önerirken 3 yaşın üzerindeki çocuklarda rutin VCUG önermemektedir (NICE Clinical Guidelines 2007). Buna rağmen APA rehberinde ise 2 yaş altı bebeklerde ancak anormal USG (hidronefroz, skarlanma, obstrüksiyon bulguları) ya da tekrarlayan ÜSE varlığında VCUG çekilmesi önerilmektedir (Roberts 2011). Avrupa Uroloji Cemiyeti (EUA) 2 yaş altında ateşli ÜSE geçiren her çocuğun öncelikle VCUG ile değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktadır (Tekgül ve ark 2012). Tüm bu rehberlerin ışığında uygun olanı hastaya göre bireysel kararlar vermektir.

Tedavi ve korunma: Vezikoüreteral reflü vakalarının %25-80'i reflü derecesi ve takip süresine göre kendiliğinden düzelmektedir. Fakat dilate ureter, bilateral reflü ve yüksek derecede VUR'u olanlarda kendiliğinden düzelmeye ihtimali düşüktür. Kendiliğinden düzelmeye olasılığı olan vakalarda kabızlık ve ÜSE bu süreci uzatmaktadır. Prenatal tanı almış yenidoğanların; yüksek derecede VUR'u olanlarının %67'si, hafif ve düşük derece VUR'u olanlarının %78'i 2 yaşına kadar düzelmektedir. Renal hasarın engellenmesi hedef alınarak yapılan başlıca 2 tedavi anti-mikrobiyal profilaksi ve cerrahidir. Önceleri cerrahi ilk tercih yöntem iken bu konuda yapılmış birçok çalışmada anti-mikrobiyal tedavinin en az cerrahi kadar böbreği koruyucu olduğu görüldükten sonra yaklaşımlar değişmiştir. Örneğin Avrupa Reflü Çalışma Grubunun 287 şiddetli VUR vakasının bazılarının medikal bazılarının cerrahi ile müdahale edildiği çalışmasında 5 yıl sonrasında çekilen DMSA sintigrafisi'lerinde gruplar arası fark gösterilmemiştir. Grade 1-3 VUR'lu hastalar sık ÜSE geçirmediikleri ve ilaca uyum sağladıkları sürece antibiyotik profilaksisi ile takip edilmeli, en az 2 yıl olmak üzere profilaksinin süresi hastanın durumuna göre ayarlanmalıdır. Grade 4 VUR'lu vakalar medikal ve cerrahi hususunda tartışmalıdır. 5 yıllık takiple spontan düzelmeye < %40'tır. Grade 5 VUR'lu vakalarda ise kendiliğinden düzelmeye oranı oldukça düşüktür. Bir yıl içinde profiklasi altında ÜSE tekrarı durumunda cerrahiye verilmelidir (Söylemezoğlu 2010).

Renal Skar: Pyelonefrit sırasında oluşan enflamasyon bir veya her iki böbrekte renal parankimal skar olarak adlandırılan kalıcı zedelenmeye neden olabilmektedir.

Veziköüreteral reflü, ÜSE'ye yatkınlık sağlamakla birlikte doğrudan ÜSE sebebi değildir. Fakat VUR'lu ÜSE geçiren hastalarda renal parankimal hasar gelişmesi durumuna reflü nefropati denir. VUR olmaksızın pyelonefrit sonucu meydana gelen skarlaşma kronik pyelonefrit olarak ifade edilir (Soylu 2011).

Renal skarlaşma VUR'un varlığından veya derecesinden bağımsız olarak ilk pyelonefrit atağından sonra yaklaşık %6 oranında görülür. Takip eden her atak sonrası skarlaşma olasılığı artmakta ve bu oran 4. atak sonrası yaklaşık %58'e ulaşmaktadır (Soylu 2011). Renal parankimal skar gelişimini doğrudan etkileyen etmenler arasında yaş, patojenin virulansı, enfeksiyon başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü varlığı bulunmaktadır (Gökçe ve Alpay 2012). Soylu ve arkadaşları çalışmalarında skar gelişimi açısından en önemli risk faktörlerinin erkek cinsiyet, kız çocuklarında 27 aylıktan büyük yaş ve grade IV-V VUR olduğunu saptamıştır. Ayrıca önceki skar varlığının yeni skar oluşumu açısından da en önemli risk faktörü olduğunu bildirmiştir (Soylu 2008).

İlk olarak Hodson 1975'te domuzlarda, Mendoza ve Robert ise 1983'te maymunlarda steril VUR ve yüksek basıncın renal skara yol açabileceğini deneysel olarak göstermiştir (Hodson ve ark 1975, Mendoza ve ark 1983). Yüksek intravezikal basınç reflü ve intersitisyel fibrozisle sonuçlanmaktadır. Basıncın proksimale yansıtılması postglomerüler kan akımını azaltarak medulla ve kortekste iskemik hasar oluşturmaktadır (Roberts 1992). Pyelonefrit ya da reflü nefropatisinden kaynaklı renal skarın makroskopik görünümü bir kaliks üzeri kortikal çöküntü şeklindedir. Karakteristik histopatolojik bulgular korteks ve medullada atrofi olup yine bu alanlarda glomerüler kalıntılar ve tübüler yapıların tiroidizasyonu şeklindedir (Soylu 2011).

Renal skar gelişme riski, 6 yaş altı küçük çocuklarda ve özellikle de hayatın ilk yılında daha yüksektir. International Reflux Study in Children Avrupa kolunda 2 yaş altında VUR tanısı alan çocuklarda izlemleri sırasında skar gelişimi %23,7 oranında bulunurken, 2-4 yaş arasında tanı alan grupta bu oran %9,8; 5 yaş üzerinde ise %4,6 olarak saptanmıştır (Obting ve ark 1992). Üriner enfeksiyon geçiren

çocukların VUR saptanmış olanlarında, VUR saptanmayanlara göre daha fazla skar ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen steril reflünün skar oluşumuna yol açmadığı düşünülmektedir. Fakat prenatal USG ile belirlenip takipte VUR saptanmış süt çocuklarının bazılarında ÜSE geçirilmeksizin, sintigrafi ile renal parankimal lezyon saptandığı da bildirilmektedir (Hoberman ve ark 2003, Thompson ve ark 2001).

Renal parankimal skar tanısı için kullanılan yöntem statik kortikal renal sintigrafidir, Tc-99m DMSA sintigrafisi kullanılarak yapılır. Antenatal dönemde VUR tanısı almış, çeşitli USG ve VCUG grafilerinde patoloji saptanan veya 5 yaşından küçük ateşli ÜSE geçiren çocuklarda kalıcı hasar varlığını değerlendirmede yararlıdır. Bazı protokollerde 2 yaşın altında ÜSE geçiren çocuklarda USG ile birlikte ilk tercih olarak önerilmektedir. DMSA sintigrafisi'nin dezavantajları arasında invaziflik, radyasyon ve yüksek maliyet bulunmaktadır (Gökçe ve Alpay 2012).

DMSA sintigrafisi bulgularına göre renal parankimal skarı 3 dereceye ayırmıştır. Grade 1: Bir bölgede parankimal skar, Grade 2: İki ayrı bölgede parankimal skar, Grade 3: Yaygın hasar olarak değerlendirilmiştir. (Gökçe ve Alpay 2012). Hipertansiyon, proteinüri, Kronik Böbrek Yetersizliği (KBY), Son Dönem Böbrek Yetmezliği, büyüme geriliği ve erişkin yaşta kız çocuklarında gebelik komplikasyonları reflü nefropatisinin uzun dönemdeki komplikasyonlarıdır.

Vezikoüreteral reflü tedavisi mümkün bir patoloji olmasına karşın renal parankimal skar ve reflü nefropatisi geri dönüşümü olmayan sonuçlardır. Çocukluk çağının en sık karşılaşılan üriner sistem problemleri olan, VUR'un erken tanı ve etkin tedavisi yapılmadığı takdirde ÜSE ile beraber böbrek yetmezliği gibi sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle ÜSE tanısı alan hastaların kardeşlerinin ve antenatal dilatasyonu olan hastaların VUR açısından ileri tetkikleri yapılmalıdır. Hastalar hipertansiyon, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma açısından yakından takip edilmelidir.

4. MATERYAL ve METOD

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak planlandı. 2014/72 sayılı etik kurul kararı ile onayının alındığı 18.02.2014 tarihinden itibaren 2 yıl içerisinde hastanemizde ÜSE tanısı konulup tedavi edilmiş olan hastalar ilk ateşsiz ÜSE (grup-1), ilk ateşli ÜSE (grup-2) ve tekrarlayan ÜSE (grup-3) olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya ilk ateşsiz ÜSE tanısı konulan ve tedavi edilen 47 çocuk, ilk ateşli ÜSE tanısı konulan ve tedavi edilen 48 çocuk ve tekrarlayan ÜSE tanısı konulan ve tedavi edilen 61 çocuk hastanın kayıtları incelendi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

1. 0- 16 yaş arası hastalar
2. Tam kan sayımı, ESH, CRP, prokalsitonin gibi laboratuvar sonuçları ile tanısı desteklenen hastalar
3. İdrar kültür tetkiklerinde üreme tespit edilen hastalar
4. Üriner sistem ultrasonografisi, VCUG ve Tc-99m DMSA sintigrafi tetkikleri yapılmış olan hastalar

Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Konjenital anomalisi olan hastalar
2. Nörolojik hastalığı olan hastalar
3. Obstrüktif ürolojik anomalisi olan hastalar
4. Sistemik hastalığı olan hastalar

İdrar kültürü, tuvalet eğitimi olmayan hastalarda idrar sondası takılarak, tuvalet eğitimi olan hastalarda orta akım idrardan alındı. Tam kan sayımı, üre, kreatinin, tam otomatik idrar tetkiki, idrar kültürü, ESH, CRP ve ateşli ÜSE ile başvuran, tedavi başlangıcından itibaren 72 saat süre ile ateşi düşmeyen hastalarda prokalsitonin bakıldı.

Ayrıca bu hasta gruplarında ÜSE tanısı konulduğu zaman görüntüleme tetkiki olarak üriner ultrasonografi, 6 hafta sonrasında VCUG ve 6 ay sonrasında Tc-99m DMSA Statik Böbrek Sintigrafisi bakıldı.

İstatistik

Veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak özetlendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. İki den fazla grubun karşılaştırması Kruskal Wallis varyans analizi ile yapıldı, bu analiz sonucu anlamlı fark tespit edilen parametrelerin ikili karşılaştırmaları Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak alındı.



5. BULGULAR

İlk ateşsiz ÜSE tanısı alan (grup 1) 47 hastanın 15'i (%32) erkek, 32'si (%68) kız idi. Yaşları 1 ay ile 155 ay arasında değişmekte olup; ortalama $41,5 \pm 48,3$ ay idi. Bu gruptaki hastaların kilo ortalamaları $14,3 \pm 10,2$ kg, boy ortalamaları $84,95 \pm 27,95$ cm idi. İlk ateşli ÜSE tanısı alan (grup 2) 48 hastanın 8'i (%17) erkek, 40'ı (%83) kız idi. Yaşları 2 ay ile 165 ay arasında değişmekte olup; ortalama $48,5 \pm 35,82$ ay idi. Kilo ortalamaları $17,95 \pm 13,14$ kg, boy ortalamaları $97,8 \pm 25,5$ cm idi. Tekrarlayan ÜSE tanısı alan (grup 3) 61 hastanın 8'i (%13) erkek, 53'ü (%87) kız idi. Yaşları 4 ay ile 178 ay arasında değişmekte olup; ortalama $81,72 \pm 39,9$ ay idi. Kilo ortalamaları $23,4 \pm 11,5$ kg, boy ortalamaları $114,67 \pm 20,8$ cm idi. Tüm gruplarda kız cinsiyet daha fazla idi. Yaş, boy ve kilo karşılaştırıldığında grup-1 ve grup-2'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p > 0,05$); grup-3 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık vardı ($p = 0,001$). Bu durumun grup-3'ün tekrarlayan ÜSE'li hastalardan oluşmasından dolayı daha büyük yaş aralığında olmalarından kaynaklanabileceği düşünüldü (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Grupların demografik ve antropometrik özellikleri

Değişkenler	İlk ateşsiz ÜSE (n:47)	İlk ateşli ÜSE (n:48)	Tekrarlayan ÜSE (n:61)	p
Yaş (ay)	$41,5 \pm 48,3$	$48,5 \pm 35,82$	$81,72 \pm 39,9$	0,001
Kilo (kg)	$14,3 \pm 10,2$	$17,95 \pm 13,14$	$23,4 \pm 11,5$	0,001
Boy (cm)	$84,95 \pm 27,95$	$97,8 \pm 25,5$	$114,67 \pm 20,8$	0,001

Tüm gruplarda 156 hastanın idrar kültürlerindeki üremelerin 113'ü (%72,44) E.coli, 16'sı (%10,26) Klebsiella, 12'si (%7,69) Enterokok, 8'i (%5,13) Proteus, 5'i (%3,2) Pseudomonas, 2'si (%1,28) Enterobacter olarak tespit edildi (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. İdrar kültürlerinde etkenlerin dağılımı

Etken	n	%
E.coli	113	72,44
Klebsiella	16	10,26
Enterokok	12	7,69
Proteus	8	5,13
Pseudomonas	5	3,2
Enterobacter	2	1,28

Hastaların bakılan laboratuvar ölçümlerinin ortalaması grup 1’de beyaz küre $9724,8 \pm 3537,67$; sedimentasyon $8,65 \pm 11,65$; CRP $5,21 \pm 4,48$; üre $18,23 \pm 7,09$; kreatinin $0,45 \pm 0,09$ olarak tespit edildi. Grup 2’de beyaz küre $17992,56 \pm 7578,97$; sedimentasyon $43,94 \pm 20,29$; CRP $80,92 \pm 55,18$; üre $19,65 \pm 6,13$; kreatinin $0,5 \pm 0,1$; prokalsitonin $2,82 \pm 4,53$ olarak tespit edildi. Grup 3’te beyaz küre $12407,14 \pm 5526,65$; sedimentasyon $30,33 \pm 24,15$; CRP $46,05 \pm 55,43$; üre $22,30 \pm 8,07$; kreatinin $0,53 \pm 0,08$; prokalsitonin $0,92 \pm 0,43$ olarak tespit edildi (Tablo 5.3). Beyaz küre, CRP ve sedimentasyon değerleri grup-2 ve grup-3’te grup-1’e göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). Bu durum grup-1’deki hastaların ateşsiz alt ÜSE, bir başka deyişle sistit şeklinde başvurmalarından kaynaklı idi. Gruplar arasında üre değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Kreatinin değeri ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı çıkmış olsa da hastaların bütününde kreatinin değeri normal aralıkta idi ($p=0,001$).

Tablo 5.3. Grupların laboratuvar ölçümleri

Değişkenler	Grup 1 (mean±sd)	Grup 2 (mean±sd)	Grup 3 (mean±sd)	p
Beyaz küre (K/uL)	9724,8± 3537,67	17992,56± 7578,97	12407,14± 5526,65	0,001
ESH (m/h)	8,65±11,65	43,94±20,29	30,33±24,15	0,001
CRP (mg/L)	5,21±4,48	80,92±55,18	46,05±55,43	0,001
Üre (mg/dl)	18,23±7,09	19,65±6,13	22,30±8,07	0,80
Kreatinin (mg/dl)	0,45±0,09	0,5±0,1	0,53±0,08	0,001

Grup-1’de VCUG çekilen 42 hastanın 35’i (%83,3) normalken, 7 (%16,7) hastada VUR saptandı. Bu 7 hastanın 4’ünün (%57) hafif derecede (grade 1-3), 3’ünün (%43) ağır derecede (grade 4-5) reflüsü vardı. Grup-2’de VCUG çekilen 41 hastanın 25’i (%61) normalken, 16 (%39) hastada VUR saptandı. Bu 16 hastanın 6’sının (%37,5) hafif derece, 10’unun (%62,5) ağır derece reflüsü vardı. Grup-3’de VCUG çekilen 47 hastanın 18’i (%38,3) normalken, 29 (%61,7) hastada VUR saptandı. Bu 29 hastanın 16’sında (%55) hafif derece, 13’ünde (%45) ağır derece reflü saptandı. Hastalara son tetkik olarak çekilen DMSA sintigrafisi’lerinde grup-1’de 46 hastanın 6’sında (%13), grup-2’de 48 hastanın 15’inde (%31,2), grup-3’te 61 hastanın 24’ünde (%39,3) renal skar saptandı. Gruplar arasında VUR ve renal skar açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptandı. Sırası ile p değerleri 0,001; 0,011 idi (Tablo 5.4).

Tablo 5.4. Grupların VUR ve renal skar dağılımları

	Grup-1 (n:47)	Grup-2 (n:48)	Grup-3 (n:61)	p
VUR (%)	%16,7 (7/42)	%39 (16/41)	%61,7 (29/47)	0,001
Renal skar (%)	%13 (6/46)	%31,2 (15/48)	%39,3 (24/61)	0,011

Hastaların bakılan USG görüntülerinde grup-1’de 47 hastanın 12’sinde (%26,7); grup-2’de 48 hastanın 16’sında (%33,3); grup-3’te 61 vakanın 17’sinde (%27,8) parankim patolojisi ve pelvikaliksiyel dilatasyon saptandı. Tüm gruplarda USG görüntülerinde normal bulunan 111 hastanın 30’unda (%27) reflü, 26’sında (%23,4) renal skar tespit edildi; USG anormal olan 45 hastanın 22’sinde (%48,8) reflü, 19’ünde (%42,2) renal skar tespit edildi.

Grup-1’de VCUG ile reflü tespit edilmeyen 35 hastanın 3’ünde (%8,5), reflü tespit edilen 7 hastanın 3’ünde (%42,8) DMSA sintigrafisi ile renal skar saptandı. Grup-2’de reflü tespit edilmeyen 25 hastanın 7’sinde (%28), reflü tespit edilen 16 hastanın 7’sinde (%43,7) renal skar saptandı. Renal skar tespit edilen 1 hastaya hastanın takibe devam etmemesinden dolayı VCUG çekilemedi. Grup-3’de reflü tespit edilmeyen 18 hastanın 3’ünde (%16,6), reflü tespit edilen 29 hastanın 19’ünde (%65,5) renal skar saptandı. Renal skar tespit edilen 2 hastaya hastanın takibe devam etmemesinden dolayı VCUG çekilemedi. Toplamda VUR olmayan 78 hastanın 13’ünde (%16,6), VUR saptanan 52 hastanın 29’ünde (%55,7) DMSA sintigrafisi ile renal skar saptandı. VUR olan ve olmayan hastalar arasında renal skar açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$) (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. VUR ile renal skar arasındaki ilişki

	VUR (-) (n:78)	VUR(+) (n:52)	p
Renal skar (-)	65	23	0,001
Renal skar (+)	13	29	

Grup-1’de hafif derece reflüsü olan 4 hastanın 1’inde (%25), ağır derece reflüsü olan 3 hastanın 2’sinde (%66,6) renal skar saptandı. Grup-2’de hafif derece reflüsü olan 6 hastanın 2’sinde (%33,3), ağır derece reflüsü olan 10 hastanın 5’inde (%50) renal skar saptandı. Grup-3’de hafif derece reflüsü olan 16 hastanın 7’sinde (%43,7), ağır derece reflüsü olan 13 hastanın 12’sinde (%92,3) renal skar saptandı. Toplamda hafif derece reflüsü olan 26 hastanın 10’unda (%38,4), ağır derece reflüsü olan 26 hastanın 19’unda (%73) renal skar saptandı.

Grup-1’de bakılan CRP değeri negatif kabul edilen 29 hastanın 4’ünde (%13,8) renal skar tespit edilirken, grup-2’deki CRP değeri pozitif kabul edilen 47 hastanın 15’inde (%31,9) renal skar tespit edildi. CRP değeri pozitif gelen ile negatif gelen hastalar arasında renal skar açısından anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$) (Tablo 5.6).

Tablo 5.6. CRP değeri ile renal skar arasındaki ilişki

	CRP (-) (n:29)	CRP(+) (n:47)	p
DMSA sintigrafisi (-)	25	32	<0,0001
DMSA sintigrafisi (+)	4	15	

Grup 2 ve 3'te bakılan prokalsitonin değeri negatif kabul edilen 8 hastanın 1'inde (%12,5), prokalsitonin değeri pozitif kabul edilen 18 hastanın 4'ünde (%22,2) renal skar tespit edildi. Yatırılarak tedavi edilen hastaların 3 gün içinde ateşi düşmeyen hastalarda prokalsitonin bakılmış olduğundan, prokalsitonin çalışılan hasta sayısı istatistik fark ortaya koyma açısından yetersiz idi.



6. TARTIŞMA

Çocukluk çağı yaş grubunda sık karşılaşılan enfeksiyonlardan olan ÜSE'nin ilk ateşsiz ÜSE geçiren hastalar dahil iyi tedavi edilmeleri yanısıra altta yatan olası VUR'un erken aşamada teşhisi böbrek hasarının önlenmesinde önemli bir yaklaşımdır. Zira VUR nefropatisi ve tekrarlayan pyelonefrit ataklarının son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlandığı bilinmekte bu nedenle hastaların tanı ve takipleri önem arz etmektedir (Bensman A. ve ark. 2009).

Çocukluk döneminde 2. en sık karşılaşılan enfeksiyon olan ÜSE'lerin kız cinseyette anatomik farklılıklara bağlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir. 156 hastanın dahil edildiği çalışmamızın 3 farklı grubunda da kız cinsiyet erkek cinsiyete oranla literatürle uyumlu olarak yüksek sayıda bulundu (Söylemezoğlu 2010, Peru ve ark. 2008, Spencer DJ ve ark 2010) Bu noktada kız hastalarda ateşsiz dizüri semptomları ile başvuranlarda idrar tetkikinin yapılmasının daha olası olduğunu göz önünde bulundurursak eğer, ateş ile başvuranlarda farklı bir odak teşhis edilmiş olsa dahi idrar tetkiğinin değerlendirilmesi gerekliliğine vurgu yapmak istiyoruz.

Literatürde değişen oranlarda başta E.Coli olmak üzere Gram (-) bakteriler izole edilen en sık patojen etkenlerdir. Birçok kaynakta, akut ÜSE'lerin %80-90'ında E. coli üremesi olduğu bildirilmektedir (Alon US 2006, Neyzi O). Bu durumun E. Coli suşlarında bakteriyel yüzey elemanlarından P fimbriyaların pyelonefritojenik suşlarda %76-94, yalnızca sistit yapan suşlarda %19-23 oranında bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Düzova A ve Saatçi Ü 1999). Bu konuda ülkemizde yapılmış çalışmalardan Gürgöze ve ark.'nın araştırmalarında %57 E.coli, %21 Klebsiella, %20,8 Enterobacter, %7,5 Stafilokok, % 5 Pseudomonas izole edilirken, Alpay ve ark.'nın araştırmasında %66,4 E.coli, %4,7 Klebsiella, %16,4 Proteus, % 5,5 Pseudomonas tespit edilmiş (Gürgöze ve ark 2002, Alpay ve ark. 1995). Yine Gündüz ve ark.'nın aynı konulu araştırmalarında %51 E.coli, %26 Enterobacter, %14 Klebsiella, %6 Proteus, %3 Pseudomonas, tespit edilmiştir (Gündüz ve ark. 1998). Literatürde konu ile alakalı Amerika ve Avrupa menşei yurt dışı çalışmalarda da E. Coli başta olmak üzere benzer ajanların izole edildiğini görüyoruz (Pape ve ark 2004, Haller ve ark. 2004, McLoughlin TG Jr ve Joseph MM

2003, Hubrechts JM ve ark 2001, Kahlmeter G 2000). Çalışmamızda üremesi olan hastaların 113'ünde (%72,44) E.coli, 16'sında (%10,26) Klebsiella, 12'sinde (%7,69) Enterokok, 8'inde (%5,13) Proteus, 5'inde (%3,2) Pseudomonas, 2'sinde (%1,28) Enterobacter izole edilmiş olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Beyaz küre, ESH ve CRP değerlerinin yüksek tespit edilmesi ÜSE'nin lokalizasyonun belirlenmesinde başka bir deyişle sistit pyelonefrit ayırımında önemli belirteçlerdir. Mohkam ve ark. 2010'da üriner enfeksiyonu olan 1467 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında DMSA sintigrafisi, VCUG ve inflamatuvar markırları karşılaştırmak suretiyle, inflamatuvar markırların akut pyelonefriti belirlemedeki sensitivite ve spesifitesini belirlemeye çalışmışlardır. Araştırmacılar CRP yüksekliğinin (> 0,5) sensitivitesini %46,4; spesifitesini %54,2; sedimentasyon hızı yüksekliğinin sensitivitesini %89,8; spesifitesini %16 bulmuşlardır (Mohkam M ve ark 2010). Ayazi ve ark. 127 hospitalize edilerek tedavi edilen ÜSE hastasının tedavi öncesi bakılan CRP, ESH, beyaz küre değerlerini tanıda altın standart kabul edilen idrar kültürü sonuçları ile karşılaştırmışlar ve CRP yüksekliğinin (> 10 mg/dl) sensitivitesini %96, spesifitesini %11,1; sedimentasyon hızı yüksekliğinin (>10 mm/h) sensitivitesini %55, spesifitesini %40, beyaz küre yüksekliğinin (> 10.000) sensitivitesini %69, spesifitesini %52 olarak tespit etmişler ve sonuç itibariyle 3 parametrenin birlikte çalışılıp, fizik muayene ve öykü ile kombine edilerek değerlendirilmesinin ÜSE hastalarının lokalizasyonunda fikir verici olduğu sonucuna varmışlardır (Ayazi P ve ark., 2013). Çalışmamızda ateşsiz başvuran grup-1 hastalarında beyaz küre, sedimentasyon ve CRP değerleri diğer iki grup ile karşılaştırdığımızda beklenen şekilde düşük bulundu. İlk ateşli ÜSE ile başvuran grup-2 hastalarında tekrarlayan grup olan gruba göre daha yüksek çıktı. Bu sonucu bazı grup-3 hastaların tekrarlayan ÜSE'lerinin her defasında pyelonefrit atağı şeklinde olmamasına, sistit şeklindeki ÜSE dönemlerinde çalışmaya dahil olmalarına bağladık.

Çocuklarda sık karşılaşılan üriner sistem anomalilerden olan VUR'un doğal seyri kendiliğinden iyileşme sürecinden tekrarlayan pyelonefrit atakları ile birlikte böbrekte skar ve KBY'ye gidiş şeklinde geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Bir çok klinik çalışma ile ÜSE, VUR ve renal skar ilişkisi ortaya

konulmuş olup ÜSE nedenli tetkik edilen 3 hastanın 1'inde VUR, VUR'u olan 3 hastanın 1'inde de renal skar olduğu gösterilmiştir (Cooper CS ve Austin JC 2004). ÜSE ile başvuran hastalarda VUR sıklığı ırklar arasında farklılık göstermektedir. Gelfand ve ark'nın hastaneye yatış gerektiren Amerika'lı 124 ÜSE vakasını konu alan çalışmalarında VUR sıklığı %32 olarak tespit edilirken, Mahyar ve ark İran'lı ateş ile başvurmuş 153 hastada VUR oranını %39,2 olarak paylaşmışlardır (Gelfand ve ark 1999, Mahyar ve ark 2014). Literatüre göre yapılan çalışmalarda en yüksek VUR oranının %41-63 ile Amerika, İngiltere ve İtalya'dayken en düşük oranın %6-12 arası ile siyahi Amerikan çocuklarında ve %10 ile Jamaikan çocuklarında olduğu görülmektedir (Melhem ve Harpen 1997, Shah ve Robins 1978, Sciagra R ve ark 1996, Askari A ve Belman AB 1982, West W ve Venugopal S 1993). Peru ve ark.'ları ülkemizde 3. basamak bir merkezde 278 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında bu oranı %24,8 olarak bulmuşlardır (Peru ve ark. 2009). Çalışmamızda ÜSE ile başvuran 156 hastada bu oran ortalama %40 ile literatürle uyumlu bulunmuştur fakat VUR oranın gruplara ayrı ayrı bakıldığında grup-1,2 ve 3'te sırasıyla %16,7; %39; %61,7 ile farklı idi ve istatistiki açıdan anlamlı bulundu (p=0,001). Özellikle grup-3 hastalarda daha yüksek oranda reflü tespit edilmesinin nedeni çalışmanın 3. basamak bir merkezde gerçekleştirilmesinden dolayı yönlendirilen özellikli hastaların daha fazla takip edilmesine bağlıdır.

Literatürde renal skar ve VUR ilişkisini tanımlandığı çalışmalardan; Caino ve ark.'nın 197 adet VUR'u olan çocuk hastayı dahil ettikleri çalışmalarında 282 reflü tespit edilen renal ünite de hasar %67 iken, reflü tespit edilmeyen 112 renal ünite de %16 renal hasar bildirmişlerdir (Caino ve ark. 2004). Peru ve ark.'nın 278 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında VUR'lu hastalarda renal hasar %37,1 ile yüksek oranda tespit edilirken, hasar insidasının %61,5 ile grade 4-5 VUR'u olan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ilk ateşsiz ÜSE ile başvurmuş hastalarda %22,7 oranında VUR, %9,9 oranında renal skar tespit edilmiştir (Peru ve ark. 2004). Lee ve ark.'nın 48 unilateral VUR'u olan, DMSA sintigrafisi ile pyelonefrit tanısı koydukları ve hasar tespit edilmiş hastaların pyelonefrit sonrası renal hasarı belirlemeye yönelik çalışmalarında ilk sintigrafilerinde reflü olan 48 renal ünitenin %70,8'inde, reflü olmayan 48 ünitenin %27,1'inde skar tespit

edilirken; 6 ay sonra reflü olan ünitelerin %47,9'unda, reflü olmayan ünitelerin %14,6'sında renal skar tespit edilmiştir. Sonuç olarak reflünün çocuklarda renal skar riskini arttırmakta olduğu gösterilmiş, ancak VUR derecesi ile skar arasında ilişki kurulmamıştır (Lee ve ark. 2006). Zaki ve ark.'nın akut piyelonefrit sonrası renal skar prevalansını ortaya koymaya çalıştıkları araştırmalarında, DMSA sintigrafisinde akut pyelonefritin patolojik bulguları olan 82 hastanın tedaviden 6 ay sonra DMSA sintigrafisi tekrarlanmış, %38 renal skar tespit edilmiştir. Hastaların hepsine VCUG çekilmiş, çoğunluğu grade I-III olan %32 VUR bulunmuş ve VUR'lu olguların %50'sinde renal skar geliştiği saptanmıştır (Zaki ve ark 2005). Günaydın ve ark. 'nın retrospektif olarak hazırladıkları 69 tekrarlayan ÜSE'li hastanın dahil olduğu tez çalışmalarında çekilen DMSA sintigrafisi ile 138 adet üreterorenal üniteden ilk görüntülemeye 25 ünite (%18,1) patoloji saptanırken, 2. görüntülemeye 11'inde (%8) patoloji saptanmış, VUR'lu 28 ünite skar görülme oranı %39,3 iken, VUR görülmeyen 110 ünite skar görülmemiş (Günaydın C 2008). Bizim çalışmamızda, ilk ateşsiz ÜSE ile başvuranlarda reflü tespit edilmeyen 35 hastanın 3'ünde (%8,5), reflü tespit edilen 7 hastanın 3'ünde (%42,8) renal skar saptandı. İlk ateşli ÜSE ile başvuran reflüsü olmayan 25 hastanın 7'sinde (%28), reflüsü olan 16 hastanın 7'sinde (%43,7) renal skar saptandı. Tekrarlayan ÜSE'li grupta ise reflüsü olmayan 18 hastanın 3'ünde (%16,6), reflü tespit edilen 29 hastanın 19'unda (%65,5) renal skar saptandı. Toplamda VUR olmayan 78 hastanın 13'ünde (%16,6), VUR saptanan 52 hastanın 29'unda (%55,7) DMSA sintigrafisi ile renal skar saptandı. VUR olan ve olmayan hastalar arasında renal skar açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Gruplar arasında renal skar görülme oranı VUR görülme oranıyla paralel olarak istatistiki açıdan anlamlı farklı bulundu ($p=0,011$). Çalışmamız literatürle uyumlu olarak VUR'u olan hastalarda daha fazla renal skar görüldüğünü desteklemektedir. Ayrıca Peru ark.'nın çalışmalarına benzer olarak ilk ateşsiz başvuran grupta dahi %16 reflü, %13 renal skar çıkması hastaların yakın izlemi ve profilaktik tedavinin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın bir başka sonucu ise toplamda hafif derece reflüsü olan 26 hastanın 10'unda (%38,4), ağır derece reflüsü olan 26 hastanın 19'unda (%73) renal skar saptanmış olması idi. Buna göre literatürle uyumlu olarak ağır derecede reflüsü olan hastalarda daha fazla renal skar ortaya çıkmaktadır.

Ateşli ÜSE tanı aşamasında ve sonrasında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi halen USG'dir. Bu konuda American Pediyatrik Akademisininin 2011 rehberinde 2-24 ay arası çocuklarda ateşli ÜSE sonrası USG çekilmesi önerisi bulunmaktadır. Bush ve ark.'ı 618 hastanın dahil olduğu çalışmada ateşli ÜSE sonrası USG'si normal olan 512 hastanın 99'nda DMSA sintigrafisi'nde renal skar bulmuşlar, 24 ay altı ve üstündeki hasta grubunda USG'nin renal hasarı tespit etme sensitivitesini %34 ile, pozitif prekdiktif değerini ise %47 ile düşük bulmuşlardır (Bush ve ark. 2015). Moorthy ve ark. ise çalışmalarında ateşli ÜSE sonrası DMSA sintigrafisi ile skar saptanan 231 hastanın 12'sinde USG''de patoloji belirlemişler ve renal fokal skarı tespit etmedeki sensitivitesi %5,2; spesifitesi %98,3; pozitif prediktif değeri %50 bulunmuştur. Yine DMSA sintigrafisi'nde diffüz hasar saptanan 197 hastanın 93'ü USG ile belirlenebilmiştir (Moorthy ve ark. 2004). Roebuck ve ark. 1999 yılında bu konu ile ilgili yaptıkları bir metaanalizde altın standart olarak kabul edilen DMSA sintigrafisi ile karşılaştırıldığı vakit USG'nin renal skar göstermedeki sensitivitesi %37-100, spesifitesi %65-99 olarak bulunmuş olup bu geniş aralıktaki değişimin sebebi USG'nin kişisel yoruma bağlı olmasına bağlanmıştır (Roebuck ve ark. 1999). Bu eksendeki birçok çalışmada USG'nin skarı gösterme gücü zayıf olarak terspit edilmiş olup bizim çalışmamızda da tüm gruplarda USG görüntülemelerinde normal bulunan 111 hastanın 30'unda (%27) reflü, 26'sında (%23,4) renal skar tespit edildi; USG anormal olan 45 hastanın 22'sinde (%48,8) reflü, 19'unda (%42,2) renal skar tespit edildiğinden literatürle uyumlu bir sonuç mevcuttur.

ÜSE lokalizasyon ayırımında CRP değerinin oldukça önemli parametrelerden biri olduğu bilinmektedir. Yaşın küçüklüğü, yüksek C-reaktif protein düzeyi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, veziköüreteral reflü varlığı, yüksek ateş, tedaviye başlama zamanının gecikmesi, tekrarlayan üriner enfeksiyon varlığı parankimal hasar gelişimi için kabul edilen risk faktörlerindendir (Seyhan B 2011). Bundan yola çıkılarak pyelonefrit sonrası hasarlanma ile ilişkisini ortaya koymaya çalışan çok sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda pyelonefrit sonrası DMSA sintigrafisi'nde renal hasar belirlenen vakalarda başvuru anında CRP'nin anlamlı şekilde yüksek olduğu ortaya konulmuştur (Donoso ve ark. 2006, Garin EH ve ark

2007, Anderson ve ark 2009, Pecile ve ark 2009). Çalışmamızda CRP değeri negatif kabul edilen 29 hastanın 4'ünde (%13,8) renal skar tespit edilirken, CRP değeri pozitif kabul edilen 47 hastanın 15'inde (%31,9) renal skar tespit edilmiş olup CRP değeri pozitif gelen ile negatif gelen hastalar arasında renal skar açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,0001$).

Labarotuar tetkikleri içinde prokalsitonin markırının diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırıldığında ateşli ÜSE ile başvuran hastalarda renal hasar tahmini açısından çok daha değerli olduğunu kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır (Pecile P ve Romenello C 2007). Yaşları 7 gün ile 36 hafta arası değişen ateşli ÜSE ile başvuran 72 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada ilk başvuru anındaki prokalsitonin değerleri renal hasarları 3 ay arayla iki kez çekilen DMSA sintigrafisi ile tespit edilen hastalarda daha yüksek bulunmuş ve procalsitonin markırının renal hasar tahmininde güçlü bir belirteç olduğu kanısına varılmıştır (Bressan S ve ark 2009). Bakteriyel enfeksiyonların önemli belirteçlerinden olan prokalsitonin ise yatırılarak tedavi edilen grup-2 ve grup-3 hastalarımızda 3 gün içinde ateşin düşmemesi durumunda bakıldı. Tedavi edilen hastaların çoğunda 48-72 saat içinde ateş kontrol altına alındığından yüksek prokalsitonin değeri ile renal skar ilişkisini ortaya koyacak kadar vaka sayısına ulaşamadık ayrıca iki grup arasında prokalsitonin değerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık çıkmadı ($p=0,720$).

Üriner sistem enfeksiyonları yenidoğandan itibaren çocukluk çağının mortalite ve morbidite üzerine etkisi olan önemli hastalıklarından biridir. Ateşli ÜSE'ler sonrası renal hasarın ortaya çıkabildiği, tekrarlayan ve yetersiz tedavi edilen vakalarda hipertansiyon, ilerleyici böbrek yetmezliğine gidiş şeklinde istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabileceği bilinmektedir. ÜSE'lerin ateşli ya da ateşsiz formlarının kısa sürede tanı alıp yeterli tedavi edilmeleri; yanı sıra VUR gibi altta yatan anomalilerin teşhisi ile koruyucu ve gerekirse cerrahi yöntemlerle istenmeyen sonuçların önüne geçmek mümkündür. Çalışmamızın hikaye, fizik muayene, labarotuar ve görüntüleme yöntemleri ile bu süreci yönetecek olan pediyarik nefrolog ve pediyatri uzmanlarına literatür açısından önemli katkılarda bulunacağını düşünüyoruz.

7. ÖZET

Amaç: ÜSE'ler çocuklarda en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Gelişmiş tetkik ve tedavi imkanlarına rağmen ciddi komplikasyonlar görülmeye devam edilmektedir. Bu çalışmanın amacı ilk ve tekrarlayan ÜSE ile başvuran hastalarda VUR ve renal hasar ilişkisinin araştırılması, ateşli ÜSE'lerde CRP ve prokalsitonin düzeylerinin renal skarı belirleme gücünün ortaya konulması, VUR ve renal hasarın erken tespiti ve tedavisinin yapılarak komplikasyonlarının önüne geçilmesidir.

Materyal-Metod: Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda prospektif olarak planlandı. ÜSE tanısı konulup tedavi edilmiş olan hastalar ilk ateşsiz ÜSE, ilk ateşli ÜSE ve tekrarlayan ÜSE olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya ilk ateşsiz ÜSE (grup-1) tanısı konulan ve tedavi edilen 47 çocuk, ilk ateşli ÜSE (grup-2) tanısı konulan ve tedavi edilen 48 çocuk ve tekrarlayan ÜSE (grup-3) tanısı konulan ve tedavi edilen 61 çocuk hastanın kayıtları incelendi. İdrar kültürü, tuvalet eğitimi olmayan hastalarda idrar sondası takılarak, tuvalet eğitimi olan hastalarda orta akım idrardan alındı. Tam kan sayımı, üre, kreatinin, tam otomatik idrar tetkiki, idrar kültürü, ESH, CRP ve ateşli ÜSE ile başvuran, tedavi başlangıcından itibaren 72 saat süre ile ateşi düşmeyen hastalarda prokalsitonin bakıldı. Ayrıca bu hasta gruplarında ÜSE tanısı konulduğu zaman görüntüleme tetkiki olarak üriner ultrasonografi, 6 hafta sonrasında VCUG ve 6 ay sonrasında Tc-99m DMSA Statik Böbrek Sintigrafisi bakıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları grup-1, grup-2 ve grup-3' te sırası ile $41,5 \pm 48,3$; $48,5 \pm 35,82$; $81,72 \pm 39,9$ ay, grup-3'ün ortalaması diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Tüm gruplarda toplamda 156 hastanın %80'i kız cinsiyet olup erkeklere göre daha fazlaydı. Gruplar arasında VUR ve renal skar açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$; $p=0,011$). VUR olan ve olmayan hastalar arasında renal skar açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Grade 4-5 reflüsü olan hastalarda görülen renal skar oranı (%73), grade 1-3 arası reflüsü olanlara göre (%38,4) daha fazla bulundu. CRP değeri pozitif gelen ile negatif gelen hastalar arasında renal skar açısından anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$).

Yatırılarak tedavi edilen hastaların 3 gün içinde ateşi düşmeyen hastalarda prokalsitonin bakılmış olduğundan, prokalsitonin çalışılan hasta sayısı istatistik fark ortaya koyma açısından yetersiz idi.

Sonuç: Ateşli ve tekrarlayan ÜSE’lerde renal skar oranı ateşsiz ÜSE’lere göre daha fazladır. Buna rağmen ilk ateşsiz ÜSE başvurularında dahi DMSA sintigrafisi ile kanıtlanmış renal skar azımsanamayacak orandadır. Bu hastalarda tespit edilen VUR oranı renal skar sıklığı ile paralellik göstermektedir. VUR’un derecesi arttıkça renal hasarlanmanın daha fazla olduğu görülmüştür. Piyelonefritlerin tanı aşamasındaki CRP yüksekliği ile renal skar arasında pozitif birliktelik saptanmış olup laboratuvar parametleri skar tahmini konusunda fikir vericidir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Üriner sistem enfeksiyonu, Veziko-üreteral reflü, Renal skar

ABSTRACT

Aim: Urinary tract infections (UTI’s) are among the most commonly diagnosed bacterial infections of childhood. Although advanced treatment and examination possibilities, serious complications continues to be seen. The aim of this study is, to investigate correlation of vesicoureteral reflux and renal scarring in patients presenting with a first or recurrent urinary tract infection, to reveal the predictivity of serum procalcitonin and CRP levels for renal scarring in febrile urinary tract infections, and to avoid complications by early diagnosis and treatment of vesicoureteral reflux and renal scarring.

Materials and methods: This study was designed prospectively in the Pediatric Nephrology of the Department of Pediatrics at Selçuk University. UTI was diagnosed and treated patients are classified into three groups, first afebrile UTI’s, first febrile UTI’s and recurrent UTI’s, respectively. First afebrile UTI diagnosed and treated 47 patients (Group 1), first febrile UTI diagnosed and treated 48 patients (Group 2), and recurrent UTI diagnosed and treated 61 patients were enrolled in the study. Urine sample for urine culture was obtained with a catheter in children who

haven't finished their toilet training yet, whereas other children who have finished toilet training gave their mid-stream urine sample. Complete blood count, urea, creatinine, complete urine test, urine culture, ESR and CRP were taken from all patients and, of these, febrile UTI diagnosed and treated patients who had a fever more than 72 hours, also gave a second sample for procalcitonin test. Furthermore, imaging techniques such as ultrasonography of the urinary tract, VCUG and Tc-99m DMSA static renal scintigraphy were performed in these group of patients when the UTI diagnosed, 6 weeks after the diagnosis, and 6 months after the diagnosis, respectively.

Results: The average age of the patients in group 1, 2 and 3 were $41,5 \pm 48,3$; $48,5 \pm 35,82$; $81,72 \pm 39,9$ months, respectively, and the average age of patients in group 3 was higher than all other groups ($p= 0,001$). Among all groups, 80% of 156 patients in total, were female (female gender), higher than males. The statistically significant differences detected between the groups in terms of VUR and renal scarring ($p=0,001$; $p=0,011$). Statistically significant differences were found in renal scarring between the patients with and without VUR ($p=0,001$). The rate of scar formation was significantly higher in patients with grade 4-5 VUR than in those without (73% vs. 38,4%). Significant differences were found in renal scarring between patients with a positive and a negative CRP value ($p<0,0001$). Since procalcitonin test was performed only in hospitalized patients who had a fever more than 72 hours, number of patients with a procalcitonin value was inadequate to reveal(exhibit) a statistically significant difference.

Conclusion: The rate of renal scarring was significantly higher in patients with first febrile and recurrent UTI's than in those with afebrile UTI's. However, a considerable rate of renal scarring was confirmed with a DMSA static renal scintigraphy, even in first afebrile UTI patients. The rate of VUR, identified in these patients, had parallels with renal scarring frequency. The prevalence of renal scarring was significantly correlated with vesicoureteral reflux grade. A positive correlation between renal scarring and high levels of CRP at the diagnosis phase of pyelonephritis, was detected and the laboratory parameters are valuable in predicting renal scarring.

Keywords: Child, Urinary tract infection, Vesicoureteral reflux, Renal scarring



KAYNAKLAR

1. Albarus MH, Salzano FM, Goldraich NP. 1997. Genetic markers and acute febrile urinary tract infection in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 11:691-4.
2. Alon US. 2006. Urinary Tract Infection and Perinephric/Intranephric Abscess. Burg FD. In: Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA. (Ed). *Current Pediatric Therapy*. 18th ed. Saunders Elsevier p.594-596
3. Alpay H, Göknel G, Bilgen N ve ark. 1995. Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 9:118-23.
4. American Academy of Pediatrics. 1999. The diagnosis ,treatment,and evaluation of the initial urinary tract infection febrile infants and young children. *Pediatrics* 103: 843-52.
5. Anderson L, Preda I, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Jodal U, Sixt R et al. 2009. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 24: 1533-38.
6. Anonymous: Vesicoureteral reflux: All in the genes? Report of a meeting of physicians at the hospital for sick children (clinical conferance). *Lancet* 1996; 348: 725-728
7. Askari A, Belman AB. 1982. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 127:747-48
8. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, Hashemi HJ, Pirouzi M, Esmailzadeha N. 2013. 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.* 20: 40-46.
9. Bagga A. 2001. Urinary tract infections : evaluation and treatment. *Indian Pediatr.* 68:40-5.

10. Bensman A, Durand O, Ulinski T. 2009. Urinary Tract Infections. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Eds. Pediatric Nephrology. Sixty edition. Berlin: Springer-Verlag; p. 1299-1311
11. Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. 2004. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. *Pediatr Int.* 46:21–5
12. Bressan S, Andreola B, Zucchetta G et al. 2009. Procalcitonin as a Predictor of Renal Scarring in Infants and Young Children. *Pediatric Nephrology* 24:1199-1204
13. Bush NC, Keays M, Adams C, Mizener K, Pritzker K, Smith W, Traylor J, Villanueva C, Snodgrass WT. 2015. Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound, in children with febrile UTI. *J Pediatr Urol.* 11:126
14. Caione P, Ciofetta G, Collura G, Morano S, Capozza N. 2004. Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* 93:591-5
15. Chertin B, Puri P. 2003. Familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 169:1804-8
16. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. 2001. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 48:1441-59
17. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T et al. 2007. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA.* 298:179-86
18. Cooper CS, Austin JC. 2004. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? *Urol Clin N Am* 31:535-41
19. Cooper CS. 2009. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol* 6:481-489
20. Craig JC. 2001. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 14: 309-13
21. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. 2007. Population based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 45: 273-80

22. Dobson MG, Darlow JM, Hunziker M, Green AJ, Barton DE ve Prem Puri. 2013. Heterozygous non-synonymous ROBO2 variants are unlikely to be sufficient to cause familial vesicoureteric reflux. *Kidney International* 84:327-337
23. Donoso G, Lobo G, Arnello F, Arteaga MP, Coli C, Hevia P et al. 2006. Renal scars after one year of follow up in children with a first episode of acute pyelonephritis. *Rev Med Chile* 134: 305-311
24. Dönmez O. 2003. Çocuklarda idrar Yolu Enfeksiyonları. *Güncel Pediatri* 1:50-58
25. Düşünsel R, Berkarda C, Tahan F ve ark. 2001. Komplike Olmayan Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonunun Patogenezinde Hücresel, Humoral İmmüitenin Ve Fagositik Sistemin Rolü. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 10:173-178
26. Düzova A, Saatçi Ü. 1999. İdrar yolu enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi* 20: 329-45
27. Eray Kİ, Artantaş AB ve Dağcıoğlu BF. 2012. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonu: Relaps Reenfeksiyon. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 3:49-52
28. Gargollo PC, Diamond DA. 2007. Therapy Insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nature clinical nephrology practise* 3:10
29. Garin EH, Olovarria F, Araya C, Broussain M, Barrea C, Young L. 2007. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol* 22: 1002-1006

30. Gelfand MJ, Koch BL, Elgazzar AH, Gylys-Morin VM, Gartside PS, Torgerson CL. 1999. Cyclic Cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations. *Radiology* 213: 118-120
31. Gökçe İ ve Alpay H. 2012. Renal Parenkimal Skar ve Reflü Nefropatisi. *Türk Neph Dial Transpl* 21: 21-27
32. Günaydın C. 2008. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Vezikoüreteral Reflü ve Renal Skar Sıklığı. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İstanbul
33. Gündüz M, Din N, KapuağasıA, Oskovi H, Çakmak F. 1998. İdrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem* 12:9-11
34. Gürgöze MK, Doğan Y, Kizirgil A, Toraman ZA, Aygün D. 2002. İdrar yolu enfeksiyonlu çocuklardan elde edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Fırat Tıp Derg.* 7:828-32
35. Hacımustafa M. 2011. Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonları. *J Pediatr Sci* 7:68-75
36. Hacımustafaoğlu M. 2011. Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Klinik İpuçları. *J Pediatr Inf.* 5: 30
37. Haller M, Brandis M, Berner R. 2004. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr Nephrol.* 19:982-6
38. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. 2010. Temel Pediatri. Birinci basım Ankara. Güneş Tıp Kitabevi. 865-873

39. Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. 2003. *Clin Pediatr.* 42:43-9
40. Hoberman A and Chesney RW. 2014. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 11;371:1072-3
41. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. 2003. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 348:195-202
42. Hoberman A, Wald ER. 1997. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 16: 11-17
43. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. 1975. The pathogenesis of vesicoureteral reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 13: 1-26
44. Hooton TM. 2000. Pathogenesis of urinary tract infections; an update. *J Antimicrob Chemother* 46: 1-7
45. Hubrechts JM, Lontie M, Caudron M. 2001. The invitro susceptibility of urinary tract pathogens to mecillinam, compared with other antimicrobial agents: a multicenter study. *Clin. Microbiol.Infect.* 7:70.
46. İpekçi T, Çelik O, Aydoğdu Ö ve ark. 2014. Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım. *The Cystoscope* 1: 73-81
47. Kahlmeter G. 2000. The ECO*SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother.* 46 Suppl A:15-22
48. Khoury A, Bağlı DJ. 2007. Reflux and megaureter. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Eds. *Campbell-Walsh Urology.* 9th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Co 3423-81

- 49.** Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, et al. 2009. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. *Urology* 73:782–6
- 50.** Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. 2006. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol.* 21:1281-4
- 51.** Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, et al. 2011. Procalcitonin is a predictor for high-grade vesicoureteral reflux in children: metaanalysis of individual patient data. *J Pediatr* 159:644–51
- 52.** Lin DS, Huang SH, Lin CC et al. 2000. UTI in febril infants younger than eight weeks of age *J.Pediatr.* 105:448-52
- 53.** Lines D. 1982. 15th century ureteric reflux. *Lancet* 2: 1473
- 54.** Mahyar A, Ayazi P, Mavadati S, Oveisi S, Habibi M, Esmaeily S. 2014. Are Clinical, Laboratory, and Imaging Markers Suitable Predictors of Vesicoureteral Reflux in Children With Their First Febrile Urinary Tract Infection?. *Korean J Urol* 55:536-541
- 55.** Mamıkoğlu L, İnan D. 2008. İdrar yolu enfeksiyonları. Wilke Topçu A, Söyletir G, Dođanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde. Üçüncü baskı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1487-99
- 56.** McLoughlin TG Jr, Joseph MM. 2003. Antibiotic resistance patterns of uropathogens in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 10:347-51
- 57.** Melhem RE, Harpen MD. 1997. Ethnic factor in the variability of primary vesico-ureteric reflux with age. *Pediatr Radiol* 27:750–751

- 58.** Mendoza JM, Roberts JA. 1983. Effects of steril high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. *J Urol* 130: 602-606
- 59.** Moorthy I, Wheat D, Gordon I. 2004. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standart. *Pediatr Nephrol* 19:153-156
- 60.** Nakai H, Kazikaki H, Konda R, et al. 2003. Clinical characteristics of primary vesicoureteric reflux in infants. *J Urol* 169:309-12
- 61.** NICE Clinical Guidelines (2007). Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management. Retrieved May 23, 2014, from <http://publications.nice.org.uk/urinary-tract-infection-in-children-cg54>.
- 62.** Obling H, Claesson I, Ebel K, Seppänen U, Smellie JM, Tamminen- Möbius T, Wikstad I. 1992. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: The International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 148:1653-1656
- 63.** Öktem F. 2005. Çocuk Üroloji ve Nefrolojide Nükleer Görüntüleme Teknikleri. *Tıp Araştırma Dergisi* 3:33-38
- 64.** Özcan Z. 1999. Pediyatrik Nefrolojide Tc-99m DMSA Sintigrafisi. *Tur J Nucl Med* 8:217-26
- 65.** Pape L, Gunzer F, Ziesing S, Pape A, Offner G, Ehrich JH. 2004. Bacterial pathogens, resistance patterns and treatment options in community acquired pediatric urinary tract infection. *Klin Pediatr.* 216:83-6
- 66.** Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F et al. 2009. Age-Related Renal Paranchymal Lesions in children with First Febrile Urinary Tract infections. *Pediatrics* 124: 23-29
- 67.** Pecile P. and Romanello C. 2007. Procalcitonin and Pyelonephritis in Children. *Current Opinion in Infectious Diseases* 20:83-87

68. Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul. 2010. *Pediatrici*. Dördüncü basım İstanbul. Nobel kitabevi; 1491-1495
69. Penido Silva JM, Oliveria EA, Diniz JS, Bouzada MC, Vergara RM, Souza BC. 2006. Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 21:86-91
70. Peru H, Bakkaloğlu SA, Söylemezoğlu O et al. 2009. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 41:947-51
71. Polk HC Jr. 1965. Notes on Galenic urology. *Urol Survey* 15: 2-6
72. Reinhart H H, Sepencer J R, Zaki N F et al. 1992. Quantitation of urinary Tamm-Horsfall protein in children with urinary tract infection. *Eur Urol*. 22:194-9
73. Roberts JA. 1992. Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey:A review. *J Urol* 148: 1721-1725
74. Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. 1999. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *The British Journal of Radiology* 72:345-348
75. Rossleigh MA, Farnsworth RH, Leighton DM, Young JL, Rose M, Christian CL. 1998. Technetium 99m Dimercaptosuccinic Acid Studies of Renal Cortical Scarring and Renal Length. *J Nucl Med* 39:1280-5
76. Sciagra R, Materassi M, Rossi V et al. 1996. Alternative approaches to the prognostic stratification of mild to moderate primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 155:2052–2056
77. Sevgi Y. 2014. Vezikoureteral Reflüde Güncel Eğilimler. *İKSST Derg* 6:113-120
78. Seyhan B. 2011. İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçiren Çocuklarda Klinik ve Labaratuvar Bulguların Renal Hasarlanma ile İlişkisi. *Uzmanlık Tezi*.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Denizli

79. Shah KJ, Robins DG, White RH. 1978. Renal scarring and vesicoureteral reflux. *Arch Dis Child* 53:210–217
80. Shaikh N, Morone NE, Bost JE and Farrell MH. 2008. Prevalence of Urinary Tract Infection in Childhood A Meta-Analysis. *Pediatr Infect Dis J* 27: 302–308
81. Skoog SJ, Belman AB. 1991. Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics* 87:538-43
82. Soylu A, Demir BK, Türkmen M, Bekem O, Saygi M, Cakmakçi H, Kavukçu S. 2008. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 23:2227-2232
83. Soylu A. 2011. Veziköüreteral Reflü ve Reflü Nefropati. İçinde: Soylu A, Kavukçu A. Böbrek Hastalıkları. İzmir. Güven Kitabevi 399-403
84. Söylemezoğlu O. 2010. Üriner sistem enfeksiyonları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, (editörler). Temel pediatri. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri 929-35
85. Spencer DJ, Schwaderer A, McHugh K and Hains DS. 2010. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol*. 25: 2469–75
86. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P et al. 2014. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *j.eururo*. 11:007
87. Roberts KB. 2011. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. 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*. 128:595-610

88. Svanborg C, Frende'us B, Godaly G et al. 2001. Toll-like Receptor .Signaling and Chemokine Receptor Expression Influence the Severity of Urinary Tract Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 183:S61–5
89. Tanagho EA, Pugh RCB. 1963. The anatomy and function of the ureterovesical junction. *Br J Urol* 35:151
90. Taşkesen M ve Bayazıt KA. 2009. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 18: 57
91. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. 2012. European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol* 62:534-42
92. Thompson RH, Chen JJ, Pugach J, Naseer S, Steinhardt GF. 2001. Cessation of prophylactic antibiotics for managng persistent vesicoureteric reflux. *J Urol* 166:1465-9
93. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. 1995. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 121:4057-65
94. Tutunculer F, Gunoz H, Bas F, Bundak R, Saka N, Neyzi O. 2004. Transient Pseudohypoaldosteronism in an infant with urinary tract anomaly. *Pediatr Int* 46:618–20
95. Vatandaşlar F. 2009. Vezikoüreteral Reflü. İçinde: Kazancı G. Genel Üroloji. İstanbul. Nobel Kitabevi. 179-192
96. West W, Venugopal S. 1993. The low frequency of reflux in Jamaican children. *Pediatr Radiol* 23:591–93
97. Zaki M, Badawi M, AlMutari G, Ramadan D, Adul Rahman M.2005. Acute pyelonephritis and renal scarring in Kuwaiti children: a follow-up study using 99mTc DMSA renal scintigraphy. *Pediatr Nephrol.* 20:1116-9

98. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. 1993. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 187:157-160



TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasıyla ayrıntılı ilgilenen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren hocam sayın Prof. Dr. Harun PERU'ya teşekkür eder saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan değerli hocalarıma, mesai arkadaşlarım yan dal uzmanları, asistan arkadaşlarım, hemşire, personel ve sekreterlere teşekkür ederim. Hayatımın her anında koşulsuz desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime, son olarak bu çalışmada büyük emeği olan, her konuda varlığını yanımda hissettiğim değerli eşim Dr. Fatma Hilal Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

