

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

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU GEÇİREN
ÇOCUKLARDA KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARIN RENAL HASARLANMA İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. BURÇİN SEYHAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SELÇUK YÜKSEL

DENİZLİ-2011

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

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU GEÇİREN
ÇOCUKLARDA KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARIN RENAL HASARLANMA İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. BURÇİN SEYHAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SELÇUK YÜKSEL

DENİZLİ-2011

Doç.Dr.Selçuk YÜKSEL danışmanlığında Dr.Burçin SEYHAN tarafından yapılan “İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçiren Çocuklarda Klinik ve Laboratuvar Bulguların Renal Hasarlanma ile İlişkisi” konulu tezi jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Yrd.Doç.Dr.Özmert M.A.ÖZDEMİR

Üye : Doç.Dr.Selçuk YÜKSEL

Üye : Yrd.Doç.Dr.Yasemin IŞIK BALCI

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

24/03/2011

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimleriyle beni yetiőtiren, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL'e, ihtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Hacer ERGİN, Prof. Dr. İlknur KILIÇ, Prof. Dr. Serap SEMİZ, Prof. Dr. Aziz POLAT, Yrd. Doç. Dr. Mine CİNBIŐ, Yrd. Doç. Dr. Özmert ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Yasemin IŞIK BALCI, Doç. Dr. Dolunay GÜRSES, Doç. Dr. Ahmet AKÇAY, Uz. Dr. Mehmet AKIN, Uzm. Dr. Özlem ŐAHİN'e

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıŐmaktan keyif aldığım ve tanışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, sağlık hizmetinin işleyişinde vazgeçilmez rol oynayan hemŐire arkadaşlarıma ve sağlık personeline,

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlığı esirgemeyen anneme, babama ve kardeŐime, eğitimim süresince gösterdiği özveri ve verdiği desteklerinden dolayı eŐime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Burçin SEYHAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
İDRAR YOLU ENFEKSİYONU.....	2
TANIM	2
Mikrobiyolojik Tanımlamalar	2
Anlamli bakteriüri	2
Aseptomatik bakteriüri	2
Semptomatik bakteriüri	2
Klinik Tanımlamalar	2
Sistit	3
Akut üretral Sendrom	3
Akut Pyelonefrit	3
İntrarenal ve Perinefritik Abse	3
Ürosepsis	3
Tedavi Tanımlamaları	3
Tekrarlayan İYE	3
Relaps İYE	3
Persistan Enfeksiyon	3
EPİDEMİYOLOJİ	4
ETİYOLOJİ	5
PATOGENEZ	6
İYE'DE RİSK FAKTÖRLERİ	8
Veziköüretral reflü	9
İYE'DE KLİNİK BULGULAR	10

İYE'DE TANI	11
İdrar Analizi	11
İdrar Kültürü	12
Akut Faz Reaktanları	14
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	14
Ultrasonografi (USG)	14
Voiding Sistoüretrografi (VSUG)	15
Teknesyum-99m ile işaretlenmiş Dimerkaptosüksinik asit böbrek sintigrafisi (DMSA)	15
Teknesyum-99m ile işaretlenmiş Merkaptasetiltriglisin böbrek sintigrafisi (MAG 3)	16
Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi	16
Direk Üriner Sistem Grafisi	17
İntravenöz Ürografi (IVU)	17
MR ürografi	17
İYE'DE TEDAVİ	17
Antibakteriyal Profilaksi	18
İYE'DE KOMPLİKASYONLAR VE PROGNOZ	19
MATERYAL VE METOD	20
Ultrasonografi	21
Voiding sistoüretrografi (VSUG)	21
Böbrek sintigrafisi (DMSA)	22
İstatistiksel analiz	22
BULGULAR	23
İdrar Kültürü sonuçları	24
SİNTİGRAFİ BULGULARI	24
Yaş ve Sintigrafik Bulgular	24
Klinik verilerin sintigrafik bulgular ile ilişkisi	25
Laboratuar verilerin sintigrafik bulgular ile ilişkisi	28

USG ve DMSA ilişkisi	31
VUR ve DMSA ilişkisi	32
TARTIŞMA	33
Klinik verilerin sintigrafik bulgular ile ilişkisi	34
Laboratuar verilerin sintigrafik bulgular ile ilişkisi	37
Ultrasonografi ve DMSA ilişkisi	40
VUR ve DMSA ilişkisi	41
SONUÇLAR	45
ÖZET	47
YABANCI DİL ÖZETİ	49
KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil-1	Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı	23
Şekil-2	Sintigrafi bulgularının yaş gruplarına dağılımı	24
Şekil-3	Ateş düzeyi ve sintigrafik değerlendirmeler arasındaki ilişki	26
Şekil-4	Ateş süresi ve sintigrafik değerlendirmeler arasındaki ilişki.....	26
Şekil-5	Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve sintigrafik değerlendirmeler arasındaki ilişki.....	27
Şekil-6	Beyaz küre sayısı ile sintigrafi bulgusu arasındaki ilişki	29
Şekil-7	Polimorfonükleer lökosit sayısı ile sintigrafi bulgusu arasındaki ilişki	29
Şekil-8	Eritrosit Sedimentasyon Hızı ile sintigrafi bulgusu arasındaki ilişki	30
Şekil-9	C-reaktif protein ile sintigrafi bulgusu arasındaki ilişki	30

TABLolar ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Tablo-1	İdrar yolu enfeksiyonu tanı kriterleri	13
Tablo-2	Klinik bulgular ve sintigrafik değişiklikler arasındaki ilişki	25
Tablo-3	Laboratuvar verileri ile sintigrafik değişiklikler arasındaki ilişki ..	28
Tablo-4	Klinik ve laboratuvar bulguların sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve olabilirlik oranları	30
Tablo-5	Ultrasonografi, Voiding sistoüretrografi ve DMSA sintigrafisi bulgularının karşılaştırılması	32

KISALTMALAR

- İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu
VUR: Vezikoüreteral reflü
DMSA: Tc-99m böbrek perfüzyon sintigrafisi
USG: Ultrasonografi
VSUG: Voiding sistoüretrografi
CRP: C-reaktif protein
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
WBC: Beyaz küre sayısı
PNL: Polimorfonükleer lökosit sayısı
MPV: Ortalama platelet volümü
LE: Lökosit esteraz
IVU: İntravenöz ürografi

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağının en önemli ve sık görülen enfeksiyon hastalıklarından birisidir (1,2). Sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte özellikle üst üriner sistem enfeksiyonlarının ciddi renal hasarlanmaya ve uzun dönemde ciddi morbiditeye neden olduğu bilinmektedir (1,3,4,5). İdrar yolu enfeksiyonu çoğunlukla bakteri, nadiren de virüs ve mantarların üriner sistemin herhangi bir yerinde yerleşip orada çoğalmaları ile oluşan enfeksiyonlar olarak tanımlanır (1,2). Böbrek parankimi ve toplayıcı sistemi ilgilendiren enfeksiyon akut piyelonefrit olarak değerlendirilirken, sistit ve üretrit alt üriner sistem enfeksiyonunu ifade eden terimlerdir (1).

Akut piyelonefrit geçiren çocukların %10-64'ünde böbrekte hasarlanma geliştiği bildirilmektedir (1). İYE'de renal hasar gelişmesinden sorumlu etkenler hala net değildir. Renal hasar gelişimi ileri dönemlerde hipertansiyon gelişimine sebep olabileceği gibi, gebelik komplikasyonlarına ve kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen bir seyir de gösterebilir (1).

Günümüzde akut piyelonefrite bağlı böbrek hasarını gösteren en iyi yöntem renal kortikal sintigrafidir (1,6,7). Akut piyelonefrit sırasında veya belli bir süre sonra yapılan sintigrafik yöntemlerle tespit edilen böbrek hasarının, hastalığın başlangıcındaki klinik ve laboratuvar bulguları ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Yaş küçüklüğü, yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), vezikoureteral reflü (VUR) varlığı, yüksek ateş, tedaviye başlama zamanının gecikmesi, tekrarlayan piyelonefrit varlığı parankimal hasar gelişimi için kabul edilen risk faktörlerindedir (8-13).

Bu çalışmada, akut piyelonefrit kliniği ile başvuran hastalarda renal skar gelişimindeki risk faktörlerinin araştırılması ve renal hasarın gösterilmesinde Tc99m ile işaretlenmiş Merkaptasetiltriglisin böbrek sintigrafisinin (DMSA) ultrasonografi (USG) ve voiding sistoüretrografi (VSUG) ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

TANIM:

Normalde steril olan posterior üretra, mesane, üreterler, renal pelviste veya parankimde bakteri, mantar, virüs gibi mikroorganizmalara bağlı gelişen enfeksiyonlar İYE olarak tanımlanmaktadır (2). İYE çocukların en önemli ve sık görülen enfeksiyon hastalıklarından birisidir (1). Son yıllarda bu tanımlama içerisinde mikroorganizmanın cinsi, enfeksiyonun lokalizasyonu (alt-üst), klinik semptomların olup olmaması (semptomatik, asemptomatik), enfeksiyonun seyri (akut, yineleyen) gibi kriterlerin yer alması önerilmektedir.

A- Mikrobiyolojik tanımlamalar

Anlamli bakteriüri: Bakteriüri, İYE'nun tanımlanmasında temel niteliklerden biridir. Ancak idrarın alımı sırasında üretral, vajinal veya periüretral flora ile kontaminasyon sonucu normal bireylerde de bakteriüri tespit edilebilir. İdrarın alım şekline göre değişmekle birlikte anlamli bakteriüri, steriliteye dikkat edilerek alınmış taze orta akım idrarında 100 000 koloni/ml üzerinde bakteri üremesidir (1).

Asemptomatik bakteriüri: İdrar yolu enfeksiyonu klinik bulguları olmayan hastada anlamli bakteriüri saptanmasıdır (1,13).

Semptomatik bakteriüri: Üriner yola ait yakınması ve bulgusu olan bir hastada anlamli bakteriüri saptanması olarak tanımlanır (1,13).

B- Klinik tanımlamalar

İYE tanımı, üriner yolun tümünü veya bir parçasını kapsayabilir. Ancak bazı klinik bulgular tutulan bölgeyi ayırtetmede kullanılabilir.

Sistit: Sık ve ağrılı idrar yapma gibi alt idrar yollarına ait klinik bulguların eşlik ettiği genellikle ateşin olmadığı mesane mukozasının inflamasyonudur (1,13,14).

Akut üretral sendrom: Ağrılı ve sık idrar yapma yakınmaları yanı sıra idrar örneklerinde anlamlı bakteriüri saptanamayan hastalar için kullanılan bir tanımlamadır. Bu tanı içinde mesane ve üretranın bakteriyel enfeksiyonları ve sistit tablosu da yer almaktadır (1,13,14).

Akut piyelonefrit: Ateş, titreme, halsizlik gibi sistemik bulgular ile birlikte yan ve sırt ağrısı ile karakterli böbrek parankimi ve toplayıcı sistemin bakteriyel enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır (1,13,14).

İntrarenal veya perinefritik abse: İYE'nin nadir görülen klinik tanımlamalarıdır. Olay böbrek parankiminde yer alır ise intrarenal, böbrek çevresi yumuşak dokuda yerleşim gösterirse perinefritik abse olarak tanımlanır (1,13).

Ürosepsis: Üriner yol kökenli bakteriler aracılığı ile oluşan semptomatik bakteriyemi tablosu için kullanılır (1,13,14).

C- Tedavi tanımlamaları

Tekrarlayan İYE: İYE'nin semptomlu ataklar halinde tekrar etmesi, arada semptomsuz dönemlerin olmasıdır. Sıklıkla bu duruma bakteriürinin tam tedavi edilmesi sonrası yeni bir mikroorganizma ya da aynı organizmanın farklı serotipi tarafından oluşturulan bir reenfeksiyon neden olur (1,14).

Relaps İYE: İlk saptanan mikroorganizmanın benzeri bakteri ile enfeksiyonun yinelenme göstermesidir (1,14).

Persistan enfeksiyon: Antibiyotiklerle tedaviye cevap vermeyen idrar yolu enfeksiyonudur. Antibiyotiklere bakteriyel direnç, kültürde antibiyotik duyarlılıkları farklı iki ayrı suşun üremesi, renal yetmezlik gibi durumlarda

antibiyotiklerin böbrekte etkin yoğunluğa erişememesi gibi nedenlere bağlı olabilir (1,15).

EPİDEMİYOLOJİ

İdrar yolu enfeksiyonu insidansı yaşa ve cinsiyete göre değişir. Hayatın ilk bir yılında erkeklerde insidansı yüksekken, diğer tüm yaş gruplarında kızlar İYE geçirmeye daha yatkındırlar (16). Bir yaşına kadar İYE insidansı kızlarda %0.7, erkeklerde %2.7'dir (3). İlk altı ayda sünnet olmayan erkeklerde risk 9-12 kat artmıştır (17). Bir-beş yaş arası çocuklarda yıllık insidans kızlarda %0.9-1.4, erkeklerde %0.1-0.2'dir (4). Altı-onaltı yaş arası kızlarda yıllık insidans %0.7-2.3, erkeklerde %0.04-0.2 arasındadır (5).

Ülkemizde İYE insidansı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, ilköğretim okulu çocuklarında yapılan bir çalışmada asemptomatik İYE sıklığı %3.2 olarak saptanmıştır (18). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada asemptomatik İYE sıklığı yenidoğanlarda %4, infantlarda %5.2, okul öncesi çocuklarda %5.8, ilkokul çocuklarında %4.5 ve lise ğrencilerinde %4.8 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yenidoğan döneminde erkek çocuklarında, diğer yaş gruplarında kız ocuklarında İYE daha sık bulunmuştur (19).

Yaşamın ilk yılında teşhis edilen enfeksiyonlar çoğunlukla akut piyelonefrittir. Akut sistit ilk İYE olarak özellikle 2-6 yaş kızlarda meydana gelir. Rekürrens oranı kızlarda daha yüksek olup, ilk yıl içinde %30, beş yıl içinde %50'dir. Erkeklerde ise bu oran %15-20 şeklinde daha düşüktür (20).

İYE nedeniyle yapılan araştırmalarda tespit edilen obstrüktif malformasyonlar kızlarda %2, erkeklerde %10 bulunmuştur. Reflü her iki cinste %8-50 oranında görülmektedir (1).

ETİYOLOJİ

İdrar yolu enfeksiyonu mantar, parazit, virüs gibi herhangi bir patojenin idrar yollarında kolonize olmasıyla gelişse de en sık görülen etkenler kolon kaynaklı bakterilerdir (16). Çocuklarda İYE'ye %80-90 *Escherichia coli* neden olur. Diğer sık görülen bakteriler *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *Enterobacter spp* ve *Staphylococcus saprophyticus*'dur. (21)

Yenidoğanlarda grup B streptokoklara bağlı İYE diğer yaş gruplarına göre daha siktir. Kızlarda bütün enfeksiyonların %75-90'ı *E. coli*'ye bağlı gelişir. Onu *Klebsiella* ve *Proteus* türleri takip eder. Bazı çalışmalarda, bir yaşından büyük erkeklerde *Proteus* türlerinin, diğer çalışmalarda gram pozitif bakterilerin *E. coli* kadar sık İYE'ye neden olduğu bildirilmiştir (14).

İdrar yollarında malformasyonu veya disfonksiyonu olan hastalar, düşük virulanslı diğer bakteri türleri tarafından enfekte olabilirler (*Enterokoklar*, *Pseudomonas* türleri, *Staphylococcus aureus* veya *epidermidis*, *Haemophilus influenzae* ve grup B streptokoklar) (22).

Nazokomiyal İYE'li hastalarda *E. coli* görülme oranı % 50'ye düşerken geriye kalan hastalarda *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Enterococcus* ve *S. Epidermidis* sorumlu olmaktadır.(1,15,23). İmmün yetmezliği olan, kateter takılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, diyabetes mellitusu olan, kortikosteroid kullanan hastalarda idrar kültüründe *Candida* izole edilebilir(1,14).

Mycobacterium tuberculosis seyrek görülmekle birlikte steril piyüride düşünülmelidir. Özellikle sistite neden olan adenovirüs gibi viral patojenlerde İYE için etken olabilir. Anaerob bakteriler dışkıda yoğun olarak bulunmasına rağmen nadiren İYE nedeni olurlar (14).

PATOGENEZ

Normal şartlar altında üretranın distal ucu hariç üriner sistem sterilidir. İYE periüretral alandaki bakterilerin asendan yolla yayılımı veya nadiren hematojen yayılım yoluyla gerçekleşir. Tüm enfeksiyonların % 3'ünden daha azı hematojen yolla yayılım sonucu ortaya çıkar (15). Hematojen yolla enfeksiyon *Staphylococcus aureus*, *salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *candida* ve tüberküloz gibi virülan organizmaların yaptığı bakteriyemi ile gerçekleşir (1,14).

Periüretral bölge hem aerobik hem de anaerobik bakteriler tarafından kolonize olur. Bu bakteriler patojenik mikroorganizmalara karşı savunma bariyerinin bir parçasıdır (24). İYE oluşumunda ilk adım normal floranın bozulması ve başta *E. coli* olmak üzere bakterilerle kolonizasyon gelişmesidir. Bu durum antibiyotik kullanımı, hormonal ve metabolik değişiklikler, kişisel hijyen alışkanlıkları sonucu ortaya çıkabilmektedir (21).

Üropatojenik *E. coli* virülans faktörlerinden fimbriya ile üroepitelde spesifik reseptörlere bağlanır. Bağlanma sonrası bakteri epitelyum hücrelerine girerek apoptozise, çevredeki epitelyum hücrelerinin invazyonuna ve tekrarlayan İYE için bakteriyel odak gelişimine neden olur (25). Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki çeşit fimbriya mevcuttur. Tip 2 fimbriyalar P kan grubu eritrositlerle aglütine olabildikleri için P fimbriya olarak da bilinirler. P fimbriyası bulunan bakterilerin piyelonefrite neden olma riski daha yüksektir. Piyelonefritik suşların %76-94'ünün P fimbriyası bulunmakta iken sistite neden olan suşlarda bu oran %19-23'dür (14).

Bakterilerin renal parankime girmesi hem immün hem de inflamatuvar yanıtı başlatır. Epitel hücrelerinden ve diğer hücrelerden sitokinlerin ve proinflamatuvar faktörlerin salınımını stimüle eder (26). İnterlökin-6 gibi sistemik yayılan sitokinler ateş ve akut faz cevabını indükler (21). Enfeksiyona spesifik immün yanıt daha sonra gelişir (21).

Piyelonefrit sırasında bakteriyel lipopolisakaritler (endotoksin), kompleman aktivasyonuna neden olarak inflamatuvar yanıtı tetikler (27). Aynı zamanda IL-8 gibi

kemotaktik sitokinler, polimorfonükleer granüositleri mukozal yüzeye çekerler (21). Deneysel olarak komplemanın veya granüositlerin azaltılmasıyla, piyelonefritte akut inflamatuvar yanıtın ve buna bağlı olarak böbrek dokusundaki hasarın azaldığı gösterilmiştir (28). Enfeksiyon bölgesine granüositlerin kemotaksisiyle bakteriler fagosite edilir. Bu durum renal hasara neden olan olaylar dizisini başlatır (27). Granüositler, bakterileri öldürürken toksik enzimleri (lizozim) hem granüositlerin hem de renal tübüllerin içine salarlar (27). Respiratuvar “burst” süperoksitleri açığa çıkarır (27). Bu reaksiyonlar sadece bakterilere değil aynı zamanda granüositlere ve çevredeki renal tübüler hücrelere de toksik olan oksijen radikallerini oluşturur. Tübüler hücrelerin ölümüyle interstisyuma salınan toksik maddeler hasarı daha da arttırır (27). Süperoksitler iskemik dokunun reperfüzyonu sırasında da üretilir. Renal parankimal enfeksiyon sırasında intravasküler granüosit aggregasyonu ve ödeme bağlı fokal parankimal iskemi gelişir (29). İskemik dokuda adenosin monofosfatın anaerobik metabolizması ile hipoksantin üretilir (27). Reperfüzyon sırasında hipoksantinden, ksantin oksidaz ve oksijen varlığında superoksit ve hidrojen peroksit oluşur (30). Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol dokuyu reperfüzyon hasarına karşı korur (31). Piyelonefrit sırasında akut inflamatuvar yanıtı bağlı meydana gelen interstisyel hasar, toksik enzimlerden ve iske miyle ilişkili hasardan kaynaklanır (27). Bu durum renal skarla sonuçlanır.

Bakterilerin üretradan mesane içine ulaşmasını etkileyen faktörlerin başında anatomik özellikler gelmektedir. Kız çocuklarda üretranın kısa ve düz oluşu ve ayrıca anüse olan yakınlığı kızlarda İYE'nin daha sık görülmesini açıklayan en önemli nedenlerden birisidir. Erkeklerde prostatik sekresyonlar güçlü antibakteriyel etkinlik gösterir. Prostatik sekresyon içindeki ısıya dayanıklı, çinko içeren katyonik proteinler enfeksiyonun engellenmesinde etkindir. Üretra ve mesaneye uygulanan girişimler bakteri girişini kolaylaştırmaktadır (1,15).

İYE gelişmesine karşı ana koruyucu mekanizma böbreklerden mesaneye doğru olan ve yıkama etkisi yapan idrar akımıdır (16). Bakterilerin çoğu mesane boşalması ile temizlenmekle birlikte bir kısmı mesane epitelyumunda kalır (21). Bu mikroorganizmalar mesane duvarının antibakteriyel aktivitesi ile elimine edilir.

Sağlıklı çocuklarda üroepitele yapışan bakterilerin önemli kısmının 15 dakika içinde öldürüldüğü gösterilmiştir (32).

İdrarın polimorfonükleer lökositler ve bakterilerin mesane mukozasına yapışmasını engelleyen Tamm-Horsfall glikoproteinleri içermesi ve pH'sının düşük olması nedeniyle kendisinin de antimikrobiyal etkinliği vardır (33). Tamm-Horsfall glikoproteinleri ve sekretuar IgA, üroepiteli kapladıklarında bakteriyel kolonizasyon için reseptör epitopu olurken, salgıladıkları tip-1 fimbriyalı *E. coli* suşlarını bağlayıp elimine ederek kolonizasyonu ve enfeksiyonu engeller (21).

İYE'DE RİSK FAKTÖRLERİ (14,34)

- Kız cinsiyet
- Yenidoğan / infant dönemi
- Sünnnet olmama
- Vezikoüretal reflü
- Tuvalet eğitimi
- İşeme disfonksiyonu
- Obstrüktif üropati
- Üretral kateterizasyon
- Kızlarda arkadan öne doğru temizlik
- Köpük banyosu
- Sıkı iç çamaşırını giyinmek
- Enfestasyonlar
- Kabızlık
- P fimbriyası olan bakteriler
- Fekal ve perineal kolonizasyon
- Anatomik anormallik (labial adezyon)
- Nörojenik mesane
- Seksüel aktivite
- İmmün yetmezlik varlığı
- Genetik (üroepitelyal reseptörler)

- İyatrojenik nedenler
- Antibiyotik kullanımı
- Hamilelik

Vezikoüreteral reflü

İdrarın mesaneden üreterlere geri akımıdır. Normal çalışan bir üreterovezikal bileşke işeme sırasında mesaneden üretere idrar kaçısına izin vermez. Mesaneden üretere geri kaçıışı engelleyen yapı üreterin mesaneye oblik olarak giriışı ve mesane içindeki submukozal seyirdir. Sağlıklı çocuklarda prevelansı %1.3 iken, İYE sonrası incelemelerde %8-50 oranında saptanmıştır (1). Ailesel geçiışı olanlarda PAX2, ROBO2, GDNF, RET, UPK1A, UPK1B gibi genlerde mutasyon saptansa da bu mutasyonlar toplumlara göre değişmektedir. Ailesel geçiış bildirilip bu mutasyonların saptanamadığı vakalar da vardır (35,36).

VUR spektrumu çok geniş olan bir hastalıktır ve bu nedenle birçok açıdan sınıflandırılabilir. Klinikte en çok kullanılan sınıflandırılma sistemi Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'nun oluşturduğu sınıflamadır (37).

Bu sınıflamaya göre;

I. Derece: Sadece üretere reflü vardır, üreter dilate değildir.

II. Derece: Üreterle birlikte pelvis ve kalikslerde görüntülenir, üreterde ve pelviste dilatasyon yoktur.

III.Derece: Üreterle birlikte pelvis ve kalikslerde görüntülenir, üreterlerde ve pelviste hafif-orta derece dilatasyon vardır.

IV. Derece: Üreterlerde ve pelviste ileri derece dilatasyon vardır ve kalikslerin açıları küntleşmiştir.

V. Derece: Üreterde ve pelviste ileri derece dilatasyon vardır, kalikslerin açıları küntleşmiş, papillalar düzleşmiş ve üreter kendi üzerine katlanmıştır.

VUR iki durum ile ilişkilidir; İYE ve renal skar. Reflü bakterilerin mesaneden üst üriner sisteme transportunu kolaylaştırarak piyelonefrit gelişmesine neden olabilir. Piyelonefritik enfeksiyondan kaynaklanan ve renal hasara ya da skar gelişimine neden olan inflamatuvar reaksiyon reflü nefropatisi olarak adlandırılır

(1,14). VUR'u olan çocukların %40-50'sinde DMSA'da fokal parankimal defekt veya skar tespit edilmiş olup VUR derecesi arttıkça ve çocuğun yaşı küçüldükçe skar gelişme riski daha yüksek saptanmıştır (38,39). Yaygın renal skar böbrek fonksiyonlarını bozar ve renin aracılı hipertansiyona, son dönem böbrek yetmezliğine, somatik büyümenin bozulmasına ve gebelik toksemisine neden olur (1). Skar gelişiminde intrarenal reflü patogenezi öne sürülmüştür. Buna göre papillalar iki farklı morfolojiye sahiptirler. Basit papillalarda toplayıcı kanallar konveks bir yüzeye açılır. Pelvis içi basınç arttığında toplayıcı kanal ağızları kapanır ve reflü engellenir. Reflüye izin veren bileşik papillalardır. Basit papillaların bileşiminden oluşur ve konkav bir sınır ile pelvise açılırlar. Dolayısıyla pelvis içi yüksek basınç varlığında intrarenal reflüye izin verir. Bu bileşik papillaların skarların sık görüldüğü böbrek alt ve üst uçlarında olması skar gelişimindeki rollerini desteklemiştir (40,41).

İYE'DE KLİNİK BULGULAR

İdrar yol enfeksiyonunda klinik bulgular enfeksiyonun tutulum yeri, şiddeti, oluşan sistemik cevap, hastanın yaşı, daha önce geçirilen İYE varlığı, enfeksiyonun süresi, altta yatan anatomik anomalinin varlığına göre değişmekle birlikte oldukça geniş bir pencereye sahiptir. Asemptomatik olabildiği gibi, özellikle yenidoğan döneminde hayatı tehdit edebilecek ciddiyette sepsis veya şok ile seyredebilir (1,14).

Yenidoğan döneminde ve üç ay altındaki bebeklerde İYE büyüme geriliği, ishal, huzursuzluk, letarji, idrarda kötü koku, ateş, sarılık, oligüri ve poliüri gibi belirtisiz ve nonspesifik semptomlarla gelebileceği gibi sepsis ve şok tablosunda da başvurabilir. Asemptomatik sarılığı olan sekiz haftadan küçük infantların İYE açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (14).

İki yaşından küçük çocuklarda ateş, kusma, iştahsızlık, büyüme geriliği en çok görülen semptomlardır (42). İki-beş yaş arası çocuklarda karın ağrısı ve ateş siktir. Beş yaşından sonra dizüri, acil işeme hissi, sık idrara çıkma gibi alt üriner sistem bulguları ve kostovertebral açı hassasiyeti belirgindir (14). Gece idrar

kontrolü sağlanmış çocuklarda altını ıslatma önemli bir bulgudur. Makroskobik hematüri tüm yaş gruplarında görülebilen bir yakınmadır.

Fizik muayene bulguları spesifik değildir. Karın muayenesi kitle ve hassasiyet açısından dikkatli yapılmalıdır. Nörojenik mesane açısından sfinkter tonusu, rektal muayene yapılmalıdır. Nörojenik mesaneye eşlik edebilecek sakral gamze, lipom, kıllanma açısından muayene edilmelidir. Kızlarda perine muayenesi, erkeklerde fimozis, epididimit açısından skrotal ve penis muayenesi yapılmalıdır (16).

İYE'DE TANI

Tanı idrar analizine ve idrar kültürüne dayanır (1,14). Normal mesanede idrar sterilidir. Fakat özellikle infantlarda idrar alınması sırasında kontaminasyon oluşabilir. Eğer bu durum yanlışlıkla İYE olarak değerlendirilirse gereksiz yere hasta tedavi edilmiş olur. Diğer taraftan İYE tanısı atlanırsa ilerleyici böbrek hasarı riski vardır. Bu nedenle idrar alma yöntemi çok önemlidir (21).

İdrar Analizi:

İYE tanısında idrar kültürünün yerini almasa da, idrar kültürü sonucu beklenirken tedaviye başlanması gereken hastaları seçmek açısından değerlidir (41). İdrar analizi idrarın dipstik ve sedimentinin mikroskobik incelenmesidir. İdrarda nitrit ve lökosit esteraz pozitifliği ve idrar mikroskobisi İYE tanısı koymaya yardımcı olan tetkiklerdir.

Pozitif nitrit testi idrarda önemli sayıda bakteri olduğunu düşündürür. Bakterilerin nitrata nitrite çevirmeleri için 4 saatlik bir süre gereklidir. Yeterli süre idrar yollarında beklemeyen idrarda yanlış negatiflik saptanabilir. İdrarda lökosit esteraz pozitifliği yine idrarda nötrofil varlığını gösterir (14,15).

İdrar yolu enfeksiyonu tanısını desteklemekte ve tedaviye başlamada idrar mikroskobisi çok yardımcıdır. Santrifüje edilmiş idrar sedimentinde mikroskobun x40'lık büyütmesinde her sahada beş veya daha fazla lökosit saptanması piyüri

olarak değerlendirilir. Sediment incelemesinde lökosit silendirleri görülmesi piyelonefrit lehinedir. İdrar örneğinde lökosit görülmemesi İYE tanısını ekarte ettirmez. İdrarın mikroskopik incelemesinde eritrositlerin varlığı enfeksiyonla birlikte olabilir. Akut hemorajik sistitte hematüri olabilir (1,14).

Mikroskopik olarak bakteriürinin saptanmasında en güvenli yol santrifüj edilmemiş idrarın gram boyama ile incelenmesidir. Bu idrardan elde edilen yaymanın mikroskopta incelenmesinde her sahada en az bir bakteri görülmesi anlamlıdır (1). Dipstik ile bakteriüri aranması nitrit testi ile yapılır. Diyet ve nitrit üretimi yapmayan bakteriler nedeniyle yanlış negatiflik söz konusu olduğu unutulmamalıdır.

İdrar kültürü:

İYE tanısında başlıca laboratuvar incelemesidir. Tanı normalde steril olan idrarda bakterilerin varlığının saptanması ile konur. Hastanın yaşına göre alım tekniği ve bu tekniğe göre de enfeksiyon olasılığı farklılıklar gösterir. Uygun koşullarda alınan idrar örneğinde 100 000 koloni/ml tek tür bakteri üremesi anlamlı bakteriürüdür ve İYE varlığını kanıtlar (1,14).

İdrar kültürü alma teknikleri:

- Torba bağlama: Genelde infantlarda ve tuvalet eğitimi almamış çocuklarda tercih edilir. Perine cildi dezenfekte edildikten sonra steril idrar torbası yapıştırılır ve 30 dakika içinde idrar alınmaya çalışılır. Bu yöntemin en önemli avantajı invazif olmamasıdır. Dezavantajı ise özellikle kızlarda ve sünnet olmamış erkeklerde idrarın kontamine olmasıdır. Yapılan çalışmalarda kontaminasyon riski %36.8 olarak saptanmıştır (43).
- Orta akım idrar: Tuvalet eğitimi olan çocuklarda kültür için genellikle yeterlidir. Çoğu çalışmada örnek almadan önce periüretal bölgenin temizlenmesinin faydası olduğu gösterilememiştir. Kızlarda labiaların açılması, erkeklerde prepisyumun geri çekilmesi kontaminasyondan korunmada önemlidir.
- Transüretal kateterizasyon: İYE tanısının dışlanması için önemli bir yöntemdir. İnvazif olması ve periüretal mikroorganizmaların steril üriner

sisteme girme olasılığı dezavantajdır. 10 000 koloni/ml üzerinde üremeler enfeksiyon lehine anlamlı kabul edilir (42).

- **Suprapubik aspirasyon:** Mesanedeki idrarda bakteri saptamak amacı ile kullanılan bu yöntem altın standart olarak değerlendirilir (42). Septik ve acil girişimi gerektiren durumlarda infant ve yenidoğanlarda seçilecek en iyi yöntemdir. En sık görülen komplikasyon geçici mikroskopik hematüridir.

Tablo-1’de alınma yöntemine göre İYE tanı kriterleri görülmektedir.

Tablo-1: İdrar yolu enfeksiyonu tanı kriterleri

İdrar Alma Yöntemi	Koloni Sayısı	Enfeksiyon olasılığı	
Suprapubik aspirasyon	Gram(-) basil:herhangi bir sayıda	>% 99	
	Gram(+) basil:herhangi bir sayıda	>% 99	
Transüretal kateterizasyon	>100 000	% 95	
	10 000-100 000	Muhtemel enfeksiyon	
	1000-10 000	Şüpheli; tekrarı uygundur	
	<1000	Enfeksiyon olası değil	
Orta akım idrarı	Erkekler	>10 000	Muhtemel enfeksiyon
		Kızlar	3 örnekte \geq 100 000
	2 örnekte \geq 100 000		%90
	1 örnekte \geq 100 000		%80
	5x 10 000 – 100 000		Şüpheli; tekrarı uygundur
	10 000 – 5x10 000		Semptomatikse:şüpheli tekrarla Aseptomatikse:muhtemelen enfeksiyon değil
	< 10 000	Muhtemelen enfeksiyon değil	

Akut Faz Reaktanları:

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kandaki eritrositlerin bir saat içindeki çökme hızıdır. Eritrosit kitlesi, hacmi, şekli, hücreler arası kuvvetler ve plazmadaki protein miktarı ile ilişkilidir. C-reaktif protein (CRP), pnömokok hücre duvarındaki C-polisakkarit ile presipitasyon oluşturduğu için bu isimle anılan bir akut faz reaktanıdır. Akut doku hasarı ve inflamasyondan 4-6 saat sonra CRP sentezi artar (44).

İYE mukozal sitokin yanıtını tetikler; bu nedenle ciddi İYE tanımlanmasında CRP ve ESH yüksekliği faydalı olabilir. Yapılan çalışmalarda CRP için 20 mg/l sınır düzeyi kabul edildiğinde, akut piyelonefrit tanısında %84.5-94.4 duyarlı, %25-55.6 özgül olduğu, ESH için 10 mm/st sınır düzeyi kabul edildiğinde %100 duyarlı, %8 özgül olduğu gösterilmiştir (8).

Prokalsitonin, kalsitoninin 116 aminoasitten oluşan propeptididir. Son yıllarda bakteriyel enfeksiyonların belirteci olarak kabul görmektedir. Yapılan çalışmalarda prokalsitonin ve CRP'nin üst üriner sistem tutulumunun saptanmasında benzer duyarlılığa (sırasıyla %83.3 ve 94.4) sahip olduğu, ancak prokalsitoninin özgüllüğünün CRP'den daha yüksek (sırasıyla %93.6 ve 31.9) olduğu gösterilmiştir (45). Yapılan diğer çalışmalarda da yüksek prokalsitonin düzeyleri ile böbrek tutulumu ve uzun dönemde skar gelişimi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (46,47).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

İYE geçiren çocuklarda görüntüleme yöntemlerinin hedefi enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran anatomik bozuklukları ve ilerleyici böbrek hasarı açısından risk altındaki hastaları saptamaktır.

Ultrasonografi (USG): İYE geçiren çocukların değerlendirilmesinde invazif olmaması, iyonize radyasyon içermemesi, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeni

ile genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Böbrek büyüklükleri, ekojeniteleri, parankim kalınlıkları, konturları, üreteral dilatasyon ve duplikasyon, üriner sistem taşları, rezidü idrar, mesane duvar kalınlıkları ve trabekülasyon hakkında fikir verir. USG'nin dezavantajları; böbrek fonksiyonları hakkında fikir vermemesi, uygulayan kişiye bağımlı olması, renal kortikal defektleri (skarları) göstermede pek başarılı olmamasıdır. USG vezikoüreteral reflüyü saptamada yeterince duyarlı değildir. Reflüsü olan çocukların sadece %40'ında USG'de anormallik saptandığı bildirilmektedir (14).

Voiding sistoüretrografi (VSUG): Vezikoüreteral Reflü tanısında altın standart yöntemdir (1). Ayrıca mesane boynu ve üretranın anatomisi değerlendirilerek anomalilerin görüntülenmesi sağlanır. Bu yöntem mesanenin kateterizasyonunu ve kontrast madde ile doldurumunu gerektirir. Bu çalışma esnasında, doldurmanın erken ve geç fazında, işeme sırasında ve sonrasında reflü olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Hastalara, özellikle gonadlara yüksek doz radyasyon verilmesi dezavantajıdır. VSUG'un zamanlaması tartışmalıdır (14). Bazı merkezler inflamasyonun yatışması için bu tetkiki tedaviden 3-6 hafta sonraya ertelemektedir. Çocuklarda VUR tanısı önemli olduğu için, gerek tedavi sırasında, gerekse tedaviden altı hafta sonra hastanın hastaneden taburcu edilmeden planlanması önerilmektedir (14).

Teknesyum-99m ile işaretlenmiş Dimerkaptosüksinik asit böbrek sintigrafisi (DMSA): Teknesyum-99m ile işaretlenmiş Dimerkaptosüksinik asit böbrek sintigrafisi, infantlarda ve çocuklarda üriner sistemi değerlendirmek için sık kullanılan diğer bir görüntüleme yöntemidir. DMSA sintigrafisi akut piyelonefrit ve böbrek skarlarını saptamada en duyarlı yöntemdir (2). DMSA sintigrafisinin akut piyelonefritte duyarlılığı %87, özgüllüğü %100'dür (48). Akut piyelonefritteki tipik DMSA sintigrafi bulgusu, iskeminin neden olduğu inflamatuvar ödem ve hücrel enzim aktivitelerinin azalması nedeniyle renal kontürlerin bütünlüğünün korunduğu, ancak azalmış "uptake" gösteren fokal alanlardır. Akut piyelonefritte böbrek hacmi normal veya artmıştır, ancak skar geliştiğinde volüm kaybı görülür (49). Akut piyelonefrit geçiren vakaların %5-38'inde DMSA sintigrafi taramalarında kalıcı anormallikler saptanmıştır (2). Teknesyum-99m DMSA i.v. enjeksiyonu takiben %4-

8'i 1. saatte, %26-30'u 4. saatte böbreklerden atılmaktadır ve 6.-7. saatte %40-50'si ise peritübüler damarlar yoluyla proksimal tübül hücrelerinde birikmektedir (50). O yüzden aktivitenin çoğu kortikal yüzeyde izlenirken kaliksiyel yapılar ve medullada düşük aktivite tutulumu olmaktadır. Radyofarmasotik enjeksiyonundan 2-4 saat sonra posterior, posterior oblik pozlar ve önden görüntüleme yapılmaktadır (50).

Böbreklerin lokalizasyonu, büyüklüğü, pozisyonu ve parankimal hasar varlığı araştırılır. Böbreklerin verilen radyoaktivitenin yüzde kaçını alabildiği ve her bir böbreğin total fonksiyona katkısı hesaplanabilir. Renal kortikal sintigrafi multikistik displastik böbrek veya ultrasonografik olarak tespit edilemeyen ektopik böbrekler gibi konjenital böbrek anomalilerinin değerlendirilmesinde de önem taşımaktadır (49).

İYE sırasında veya iki ay sonrasında yapılan DMSA sintigrafisinde normal bulgular saptanması, idrar yolu anormallikleri varlığı açısından riskin düşük olduğunu gösterir (51). Akut dönemde izlenen azalmış uptake gösteren fokal alanların 6-12 ay sonra elde edilen sintigrafilerde devam etmesi, renal skar geliştiğini göstermektedir (52).

Teknesyum-99m ile işaretlenmiş Merkaptoasetiltriglisin böbrek sintigrafisi (MAG 3): Periferik yoldan verilen MAG 3 hızlıca böbreklerden filtre edilir ve toplayıcı sistemlere, dolayısıyla mesaneye sekrete edilir. İşeme sırasında işleme devam edilirse VUR saptanabilir. VSUG'dan daha az duyarlıdır ve anatomik detayları daha az gösterir ancak mesane doğal olarak dolduğu için daha fizyolojiktir ve çocuk için daha az travmatiktir (2). Mesane kontrolünü sağlayabilen çocuklarda yapılan indirekt radyonüklit sistografi ile hem böbrek fonksiyonları değerlendirilebilmekte hem de reflü izlemi yapılabilmektedir. Bu yöntemle dinamik böbrek sintigrafisi tamamlandıktan sonra hastanın miksiyonu sırasında ve sonrasında seri görüntüler elde edilir ve reflü varlığı söz konusu ise mesanede bulunan radyoaktivitenin üreter ve/veya renal pelvise geçişi izlenir (50).

Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi: Fokal bakteriyel nefrit ve komplike piyelonefrit gibi intrarenal ve perirenal enfeksiyonları değerlendirmede faydalıdır (2).

Direk Üriner Sistem Grafisi: Üriner taşları saptamada, spinal anormallikleri göstermede ve kabızlığı değerlendirmede karın grafileri kullanılabilir ancak radyasyon verilmesi nedeniyle İYE’de rutin olarak çekilmesi önerilmez (14).

İntravenöz Ürografi (IVU): Pelvikaliksiyel sistemin anatomik olarak görüntülenmesine izin verir (1). Günümüzde İYE sonrası çekimi önerilmemektedir.

Manyetik rezonans ürografi: Üriner sistemin obstruktif patolojilerin araştırılmasında ve üriner sistemin morfolojisinin gösterilmesinde, özellikle böbrek yetmezliği ve kontrast madde allerjisi durumlarında başarılı sonuçlar veren invaziv olmayan, iyonizan radyasyon içermeyen alternatif bir görüntüleme tekniğidir. İYE’de rutin olarak kullanılmamaktadır (1).

İYE’DE TEDAVİ

İdrar yolu enfeksiyonunda antimikrobiyal tedavi amaçları akut enfeksiyonu temizlemek, ürosepsisi önlemek, renal hasarlanmayı azaltmaktır. Seçilecek ilaçlar enfeksiyon başlangıcında ampirik olmakla birlikte o toplumdaki mikroorganizmaların duyarlılık durumuna göre değişir. Mikroorganizma tespit edildikten sonra mutlaka duyarlı olduğu daha dar spektrumlu antibiyotiklere geçilmelidir.

Toksik görünümü olmayan, sıvı ve ilaçları ayaktan alabileceği düşünülen ve günlük olarak takip edilebilecek komplike olmayan İYE geçiren sağlıklı küçük çocuklar ayaktan poliklinikte izlenerek oral antibiyotikle tedavi edilebilir.

Amoksisilin, TMP-SMX, nitrofurantoin ve sefalosporinler ilk sırada verilebilecek ilaçlardır (16). Altta yatan idrar yolu hastalığı olmayan infant ve küçük çocuklarda İYE’lerin çoğundan sorumlu olan üropatojen *E. coli*’dir. Geçtiğimiz 20 yıl içinde *E. coli* ile gelişen İYE’lerde ampisilin, amoksisilin-klavunat, TMP-SMX

tedavisine direnç artmıştır (53-55). Tedavide antibiyotik dirençlerinin de dikkate alınması önemlidir.

Genel durumu iyi olmayan, immün yetmezliği olan hastaların veya 2 aydan küçük infantların akut piyelonefrit veya komplike İYE geçirdiği varsayılmalıdır (14,16). Bu hastalar hastanede takip edilmeli, idrar kültürü alındıktan hemen sonra parenteral geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi ve hidrasyon sağlanmalıdır.

Antibiyotik seçiminde ampisilin veya sefalosporin (sefazolin gibi) ile aminoglikozit kombinasyonu üropatojenlerin çoğunu kapsamaktadır. Ancak üropatojenlerin değişen dirençleri ve nefrotoksisite riski nedeniyle alternatif olarak tek başına üçüncü kuşak sefalosporinler başlangıç tedavisinde kullanılmaktadır (14).

Akut piyelonefritten şüphelenildiğinde tedavinin erken başlanması çok önemlidir. Tedavideki gecikme enfeksiyonun ciddiyeti ve böbrek hasarının artması ile ilişkilidir (16). Hasta klinik olarak stabil ve afebril olana kadar parenteral tedavi genellikle 48-72 saat devam eder. Sonrasında idrar kültüründeki duyarlı antibiyograma göre tedavi oral vermeye başlanabilir (16). İki ay-iki yaş arası çocuklarda tedavinin 7-14 güne tamamlanması önerilir (42). Daha büyük çocuklar için optimal tedavi süresi tartışmalıdır.

Semptomatik fungal enfeksiyonu olan hastalarda oral flukanazol veya mesanenin amfoterisin B ile irrigasyonu ile tedavi edilir. Toplayıcı sistem içindeki fungal bezuarlar çocuklarda obstrüksiyona neden olabilir. Amfoterisin B veya flukonazol ile sistemik tedavi gereklidir (14).

Antibakteriyel Profilaksi

Renal skar gelişme riski yüksek olan üst üriner traktusun genişlemiş olduğu vezikouretral reflülü çocuklar ve tekrarlayan akut piyelonefritli çocuklarda uzun dönem düşük dozlu antibiyotik kullanılması önerilmektedir (1,14). Profilaksi genelde gece tek doz olarak verilir (14). Antibiyotik seçiminde antibiyoterapiye yüksek

direnç olmaması, antibiyotiğin çok kısa sürede atılmamasına dikkat edilmelidir. Profilaksi ile ilgili karşı görüşlere rağmen günümüzde halen kullanımı geçerlidir.

İYE'DE KOMPLİKASYONLAR VE PROGNOZ

Akut piyelonefrit geçiren çocukların %10-64'ünde renal skar gelişir (1). İYE'ye sekonder renal skar gelişmesinden sorumlu etkenler hala net değildir. Tekrarlayan İYE ile birlikte VUR veya obstrüktif idrar yolu anomalileri, *E. coli* dışındaki bakterilerin neden olduğu İYE'ler, yenidoğan ve infant döneminde İYE geçirme, tedavide gecikme skar oluşumu için risk faktörleridir (1) .

İYE birinci atağından sonra skar gelişmiş böbrek ikinci enfeksiyona daha duyarlı hale gelmektedir (1). Gelişen skar, yapısal yatkınlığı olması nedeniyle papillayı distorsiyon ve alterasyon ile konveks hale getirir. Akut piyelonefrite bağlı renal skar gelişimi konağın enfeksiyona cevabına bağlıdır. Skar yaygın hale gelirse lokalize olan fibrozis nedeniyle bazı bölümlerde böbrek kan akımında azalma meydana gelecektir. Bunun sonucunda dolaşımı daha iyi hale getirmek amacıyla kan basıncını artırma yönüne gidilecektir. Bu olay plazma renin aktivitesini artırma ile sonuçlanacak ve hastaların %5-30'unda hipertansiyon kliniği gelişecektir ve organizmada geri dönüşü olmayan bulgular ortaya çıkabilecektir (1,13,14).

Tek taraflı böbrek hasarı olan çocukların diğer böbreklerinde kompensatuvar hipertrofi vardır ve glomerüler filtrasyon hızı normal sınırlar içinde kalır. Bilateral böbrek hasarı olan çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı çoğu kez azalır ve progresif olarak bozulma riski vardır (21).

Özellikle ateşli İYE sonrası renal skar geliştiği saptanan hastalar uzun dönem hipertansiyon ve böbrek yetmezliği açısından takip edilmelidir. İYE ve reflü nefropatisi kronik böbrek yetmezliğinin önlenabilir nedenleri arasındadır (1). İYE'nin büyük bir dikkatle ele alınması ve reflünün daha iyi anlaşılması nedeniyle, reflü nefropatisine bağlı son dönem böbrek yetmezliği eskisi kadar sık görülmemektedir (56).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Haziran 2009 ile Ekim 2010 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk nefroloji polikliniğine başvuran ve idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 480 hastanın verileri poliklinik dosyalarından geriye dönük olarak değerlendirildi. İdrar kültürü ile kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonu olan ve DMSA'lı sintigrafi çekilmiş 197 hasta çalışmaya alındı. İdrar kültürü ile idrar yolu enfeksiyonu tanısı kesinleştirilemeyen hastalar, major ürogenital sistem anomalisi olanlar, anorektal malformasyonu olanlar, nörolojik anomalisi olanlar, obstrüktif anomali varlığı, DMSA sintigrafisi çekilmemiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya başlamadan önce hastane ilaç dışı etik kurulundan (Sayı: B.30.2.PAÜ.0.20.05.09/11, tarih:14.01.2011) onay alındı.

Anamnezde ve muayene sırasında tespit edilen yüksek ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), küçük çocuklarda kusma, huzursuzluk, beslenmede bozulma, karın distansiyonu, daha büyük çocuklarda karın ağrısı, yan ağrısı, kostovertebral açı duyarlılığı akut piyelonefritin klinik bulguları olarak değerlendirildi. Tekrarlayan İYE varlığı, kabızlık ve işeme disfonksiyonu varlığı incelendi.

Küçük çocuklarda torba bağlama ve transüretal kateter yöntemi, büyük çocuklarda orta akım idrarı ile alınan örneklerde, tek başına veya hematüri ile birlikte piyüri varlığı, nitrit pozitifliği ve idrar kültürlerinde tek mikroorganizmanın ≥ 100000 koloni/ml üremesi enfeksiyonun tanımında temel olarak alındı. Bu bulgulara ilave olarak CRP'nin immünotürbidimetrik yöntemle pozitif saptanması (>0.5 mg/L), ESH'nin Westergren yöntemi ile değerlendirilmesinde 20 mm/saat üzerinde olması, tam kan sayımında beyaz küre sayısının >10000 K/ μL olması (Cell-Dyn 3700 cihazı ile) akut piyelonefrit bulgusu olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların antropometrik verileri, klinik bulguları, ateş süresi, işeme disfonksiyonu, kabızlık, tekrarlayan İYE varlığı, laboratuvar bulguları; CRP, ESH, beyaz küre sayısı (WBC), polimorfonükleer lökosit sayısı (PNL), ortalama platelet hacmi (MPV), trombosit sayısı, üre, serum kreatinin, proteinüri,

lökositüri, nitrit varlığı, eritrositüri, idrar kültürü, üriner sistem USG, VSUG ve DMSA bulguları daha önce basılmış formlara kaydedildi.

Ultrasonografi: Üriner sistem USG'si hastaların tedaviye alınmasından itibaren yedi güne kadar değişen sürelerde yapıldı. Değerlendirmede anormal USG bulgusu olarak;

- Renal korteks defektleri, skar
- Renal pelvis ya da üreterde dilatasyon (hidronefroz, pelviectazi)
- Renal kortikal ekojenitede artma ya da azalma
- Renal parankim kalınlığında incelme
- Kortikomedüller ayrımın kaybı
- Böbrek sınırlarında düzensizleşme
- Renal piramitlerde belirginleşme
- Böbrek boyutlarında küçülme kabul edildi (56).

Voiding sistoüretrografi (VSUG): Hastaların idrar yolu enfeksiyonu tedavisi tamamlandıktan sonra idrar sterilitesi sağlandıktan sonra yapıldı. Küçük çocuklarda 5 Fr veya 8 Fr nolu beslenme sondası ile, daha büyük çocuklarda 8-10 Fr foley sonda ile mesane steril şartlarda kateterize edildi. Mesanedeki idrar boşaltıldı, 1 mg/kg dozunda sodyum-meglumin diatrizoate serum fizyolojik ile mesane kapasitesine yaklaşık miktarda sulandırılıp, hazırlanan sıvı 60-100 cm yüksekten steril plastik tüp aracılığı ile mesaneye kendi akım hızında verildi. Mesanenin dolum fazında üreterovezikal bileşkenin oblik filmleri çekildi. Mesane dolduktan sonra kateter çıkarıldı ve işeme sırasında ve sonrasında mesanenin, üretranın eğer VUR saptandı ise renal bölgenin ön-arka ve oblik filmleri çekildi. Reflü derecelendirilmesi Uluslararası Reflü Komitesinin önerdiği şekilde yapıldı (37).

Bu sınıflamaya göre;

I. Derece: Sadece üretere reflü vardır, üreter dilate değildir.

II. Derece: Üreterle birlikte pelvis ve kaliklerde görüntülenir, üreterde ve pelviste dilatasyon yoktur.

III. Derece: Üreterle birlikte pelvis ve kaliklerde görüntülenir, üreterlerde ve pelviste hafif-orta derece dilatasyon vardır.

IV. Derece: Üreterlerde ve pelviste ileri derece dilatasyon vardır ve kalikslerin açıları küntleşmiştir.

V. Derece: Üreterde ve pelviste ileri derece dilatasyon vardır, kalikslerin açıları küntleşmiş, papillalar düzleşmiş ve üreter kendi üzerine katlanmıştır.

Çalışmada VSUG sonuçları grade 1 ve 2 VUR olan hastalar hafif, grade 3 VUR olan hastalar orta, grade 4 ve 5 VUR olan hastalar ağır olarak gruplandırıldı.

Böbrek sintigrafisi (DMSA): Statik böbrek perfüzyon sintigrafileri, hastalara Tc-99m-DMSA 1-5 mci/kg intravenöz verildikten iki saat sonra gama kamera altında alındı. Anterior, posterior, sağ ve sol oblik pozisyonlarda çekim yapıldı.

DMSA'lı renal sintigrafinin yorumlanmasında ;

- Parankimal kayıp olmaksızın diffüz ya da fokal uptake azalması (7,10)
- Böbreklerin herhangi birinin fonksiyona katılımının %45'den az olması (7,10,59)
- Böbrek boyutunda belirgin küçülme (Fonksiyon katılımının %25'den daha az olması) (59)
- Volum kaybı ile birlikte uptake azalması, renal konturda düzleşme veya kama şeklinde defekt olarak ortaya çıkan kalıcı renal skarlar dikkate alındı (60).

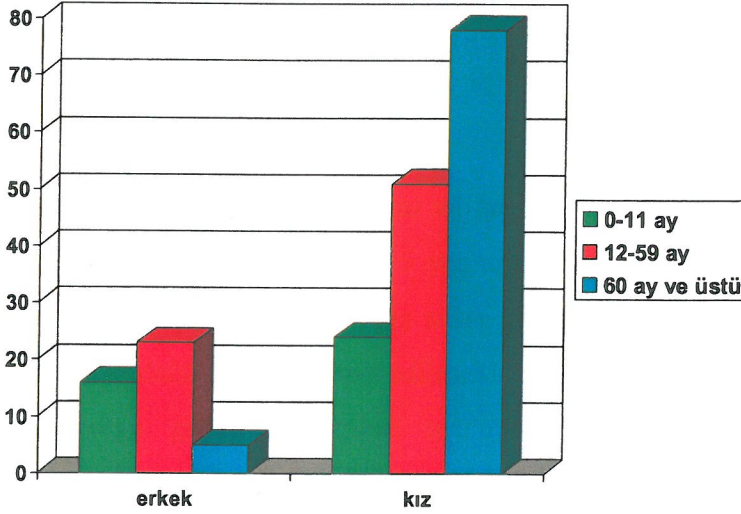
Fonksiyona katılımın %45'in hafif düzeyde altında olduğu ve parankim kaybı olmadan uptake azalması olan durumlar düzelme ihtimali nedeniyle muhtemel geçici değişiklikler olarak analiz edilirken, böbrek boyutunda belirgin küçülme ve skar bulguları kalıcı değişiklikler olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı tablolar için frekans tablosu, ikili ölçümsel değerlerin karşılaştırılması için t testi, üçlü ölçümsel değerlerin karşılaştırılması için ANOVA, isimsel verilerin karşılaştırılması için ki-kare analizi yapıldı.

BULGULAR

Akut pyelonefrit tanısı klinik bulgular ve idrar kültürü ile kesinleştirilmiş, DMSA sintigrafi değerlendirilmesi yapılmış 197 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 44 (%22.3)'ü erkek, 153 (%77.7)'ü kızdı. Ortalama yaş 4.7 ± 4.05 yıl (1 ay-16 yaş) tespit edildi. Kızlarda yaş ortalaması $5,45 \pm 3.9$ yıl, erkeklerde yaş ortalaması 2.3 ± 3.3 yıl bulundu. Erkek hastalar anlamlı düzeyde kız hastalardan daha küçük yaş ortalamasına sahipti ($p < 0.001$). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil-1'de görülmektedir.



Şekil-1: Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı

Her yaş grubunda kız hastaların sayısının erkek hastalardan daha fazla olduğu saptandı. Erkeklerde olguların %35.4 (n:16)'ü 0-1 yaş, %52.3 (n:23)'ü 1-5 yaş, %11.4 (n:5)'ü 5 yaş ve üzerinde saptanırken, kız hastaların %15.7 (n:24)'si 0-1 yaş, %33.3 (n:51)'ü 1-5 yaş, %51 (n:78)'i 5 yaş ve üzerinde tespit edildi (Şekil-2). Erkeklerde olguların %88.7'si beş yaş altında iken, kızlarda %51'i beş yaş üzerinde idi. Her iki cinsiyet arasında yaş gruplarına göre dağılım açısından anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$).

İdrar kültürü sonuçları:

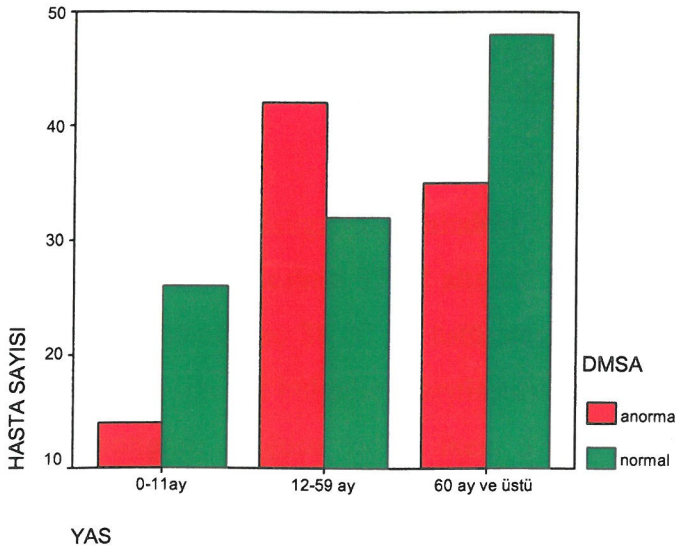
Hastaların idrar kültürü sonuçları incelendiğinde en yüksek oranda *E. coli* üremesi olduğu görüldü. Tüm olguların %79.2 (n:156)'sinde *E. coli*, %8.6 (n:17)'sında *Klebsiella pnömonia*, %5.6 (n:11)'sında *Proteus mirabilis*, %2.5 (n:5)'inde *enterobacter*, %2 (n:4)'sinde *pseudomonas*, kalan %2'sinde ise diğer bakteriler (*morgenella morgagni*, *serratia*, *citrobakter*, *candida*) tespit edildi.

SİNTİGRAFI BULGULARI:

Tüm hastalara akut pyelonefrit tedavisini izleyen ortalama 47±13 gün (7-100 gün) içinde DMSA çekimi yapıldığı görüldü. Bu hastaların %53.8 (n:106)'inde normal, %37.6 (n:74)'sında akut değişiklik, %8.6 (n:17)'sında skar tesbit edildi.

Yaş ve Sintigrafik Bulgular:

Hastaların sintigrafik bulguları normal ve anormal olarak sınıflandırıldığında 1 yaş altı grupta renal hasarlanma %35, 1-5 yaş arasında %56.7, 5 yaş üzeri grupta %42 olarak bulundu (Şekil-2). Bir-beş yaş arası grupta anormal sintigrafik bulgu oranı diğer gruplardan daha yüksek tespit edilmekle birlikte yaş grupları arasında anormal sintigrafik bulgu görülme oranları açısından istatistiksel farklılık bulunmadı (p=0,053).



Şekil-2: Sintigrafik bulgularının yaş gruplarına dağılımı

Klinik verilerin sintigrafik bulgularla ilişkisi

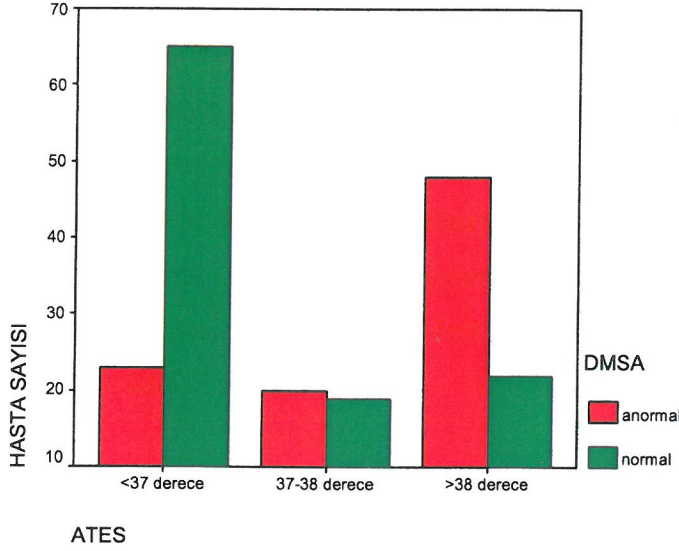
Hastaların başvuru sırasında mevcut klinik bulguları ve sonrasında elde edilen sintigrafik değişiklikler Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: Klinik bulgular ve sintigrafik değişiklikler arasındaki ilişki

	DMSA			p
	Normal	Anormal	Toplam	
Ateş				
37 derece altı (n,%)	65 (%73.9)	23 (%26.1)	88 (%100)	
37-38 derece (n,%)	19 (%48.7)	20 (%51.3)	39 (%100)	<0.001
38 derece ve üstü (n,%)	22 (%31.4)	48 (%68.6)	70 (%100)	
Toplam (n,%)	106 (%53.8)	91 (%46.2)	197 (%100)	
Ateş Süresi				
2 günden az (n,%)	100 (%63.7)	57 (%36.3)	157 (%100)	
2 gün ve daha fazla (n,%)	6 (%15)	34 (%85)	40 (%100)	<0.001
Toplam (n,%)	106 (%53.8)	91 (%46.2)	197 (%100)	
İşeme Disfonksiyonu				
var (n,%)	27 (%46.6)	31 (%53.4)	58 (%100)	
yok (n,%)	40 (%61.5)	25 (%38.5)	65 (%100)	p>0.05
Toplam (n,%)	67 (%54.5)	56 (%45.5)	123 (%100)	
Tekrarlayan İYE				
var (n,%)	28 (%32.6)	58 (%67.4)	86 (%100)	
yok (n,%)	78 (%70.3)	33 (%29.7)	111 (%100)	p<0.001
Toplam (n,%)	106 (%53.8)	91 (%46.2)	197 (%100)	
Kabızlık				
var (n,%)	16 (%53.3)	14 (%46.7)	30 (%100)	
yok (n,%)	90 (%53.9)	77 (%46.1)	167 (%100)	p>0.05
Toplam (n,%)	106 (%53.8)	91 (%46.2)	197 (%100)	

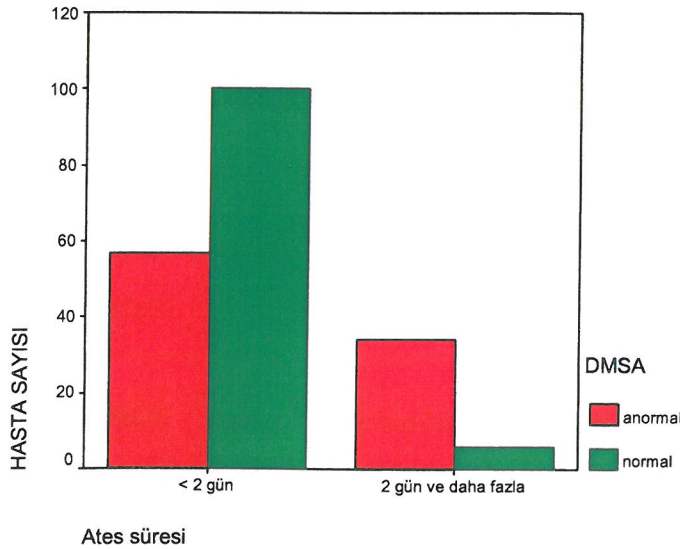
P<0.05 anlamlı farklılık

Hastaların başlangıç dönemindeki ateş düzeyleri incelendiğinde 88 (%44.7) hastanın başlangıçta ateşinin 37 °C altında, 39 (%19.8) hastanın 37-38 °C arasında, 70 (%35.5) hastanın ise 38 °C ve üstü ateşinin olduğu görüldü. Bu hastaların ateş düzeyleri ve sintigrafik bulguları karşılaştırıldığında 38 °C ve üstünde ateşi olanlarda anormal sintigrafik bulgusu %68.6 iken, 37-38 °C arasında %51.3, 37 °C altında %26.1 idi. 38 °C ve üstünde ateşi olan hastaların daha yüksek oranda anormal sintigrafik bulgulara sahip olduğu görüldü. Bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı (p<0.001, Tablo-2, Şekil-3).



Şekil-3: Ateş düzeyi ve sintigrafik değerlendirmeler arasındaki ilişki

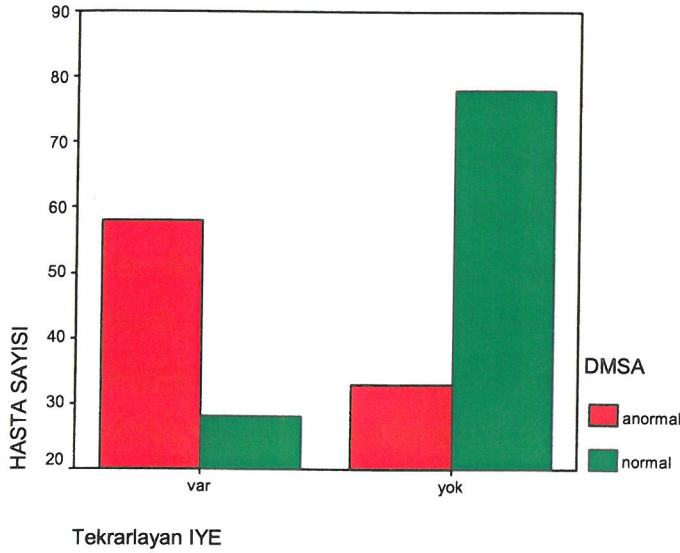
Ateşin veya klinik bulguların başladığı günden tedavinin başlamasına kadar geçen süre temel alınarak değerlendirildiğinde hastaların 157 (%79.7)'sinin iki günden az, 40 (%20.3)'ünün iki veya iki günden fazla süredir şikayetlerinin olduğu görüldü. Bu hastaların şikayet süreleri ile sintigrafik verileri karşılaştırıldığında iki günden az süredir şikayetleri olan hastalarda %36.3 oranında anormal sintigrafik bulgular izlenirken, iki veya iki günden fazla süredir şikayetleri olan hastalarda %85 oranında anormal sintigrafik bulgular olduğu görüldü. Bu farklılığın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$, Tablo-2, Şekil-4).



Şekil-4: Ateş süresi ve sintigrafik değerlendirmeler arasındaki ilişki

İşeme disfonksiyonu 123 hastada değerlendirildi. Bu hastaların 58 (%47.2)'inde işeme disfonksiyonu saptanırken, 65 (%52.8)'inde işeme disfonksiyonu saptanmadı. İşeme disfonksiyonu varlığı ile sintigrafik bulgular karşılaştırıldığında işeme disfonksiyonu olanlarda %53.4 oranında anormal sintigrafik bulgular izlenirken, işeme disfonksiyonu olmayanlarda %38.5 oranında anormal sintigrafik bulguları izlendi. İşeme disfonksiyonu olanlarda daha yüksek oranda anormal bulgular izlenmesine rağmen bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$, Tablo-2).

Tüm hastalar tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu açısından sorgulandı ve 86 (%43.7) hastada tekrarlayan İYE saptanırken, 111 (%56.3) hastada saptanmadı. Tekrarlayan İYE varlığı ile DMSA sintigrafik bulguları karşılaştırıldığında tekrarlayan İYE olanların %67.4'ünde anormal sintigrafik bulgular saptanırken, tekrarlayan İYE olmayanlarda %29.7 oranında anormal sintigrafik bulguları izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0.001$, Tablo-2, Şekil-5).



Şekil-5: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve sintigrafik değerlendirmeler arasındaki ilişki

Hastalar kabızlık açısından değerlendirildiğinde tüm hastaların 30 (%15.2)'unda kabızlık saptanırken, 167 (%84.8)'sinde kabızlık olmadığı görüldü. Kabızlık varlığı ve sintigrafik bulgular karşılaştırıldığında kabızlığı olanların %46.7'sinde anormal sintigrafik bulgular izlenirken, kabızlığı olmayanların

%46.1'inde anormal sintigrafik bulgular olduğu görüldü. Bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı izlendi ($p>0.05$, Tablo-2).

Laboratuvar verilerinin sintigrafik bulgularla ilişkisi

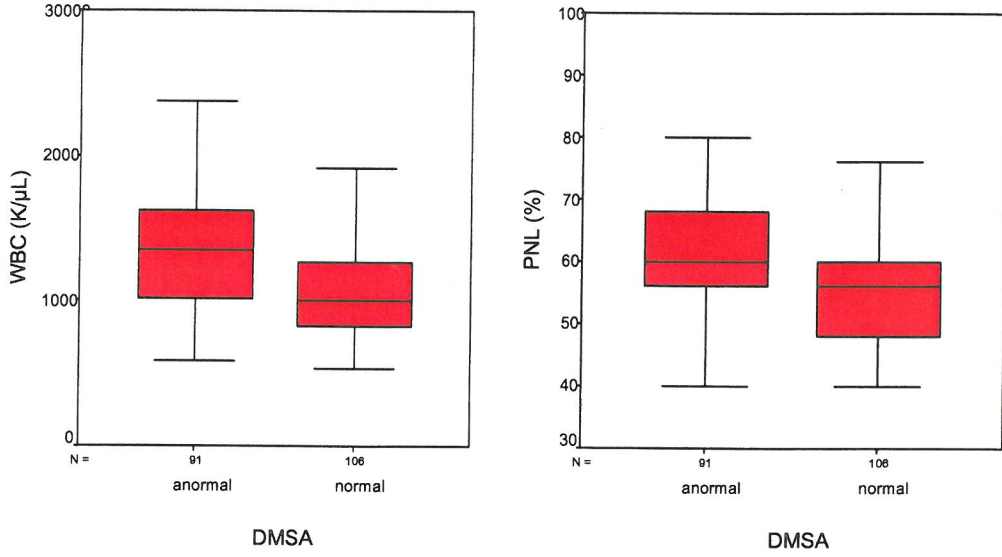
Hastaların başvuru sırasında tesbit edilen laboratuvar bulguları ve sintigrafik değerlendirme ile karşılaştırılması tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Laboratuvar verileri ile sintigrafik değişiklikler arasındaki ilişki

	DMSA Normal	DMSA Anormal	P
Üre (mg/dl)	20.6±7.5	22.4±8.3	>0.05
Kreatinin(mg/dl)	0.40±0.11	0.44±0.15	=0.087
PNL (%)	55.7±9.4	62±10.1	<0.001
MPV (fL)	7.15±1.21	7.23±0.83	>0.05
Trombosit(K/μL)	335179.2±91070.4	341714.3±107141.9	>0.05
ESH (mm/saat)	20±16.4	50.9±20	<0.001
WBC (K/μL)	11104.7±4547.1	13723.4±4952.9	<0.001
CRP (mg/L)	1.40±3.5	3.63±5.6	=0.001

Tüm hastaların üre, kreatinin değerleri incelendi. Yapılan sintigrafik inceleme sonucu normal olduğu tesbit edilen hastalarda üre değeri ortalama 20.6±7.5 mg/dl, kreatinin değeri ortalama 0.40±0.11 mg/dl bulundu. Anormal sintigrafik bulguları olanlarda üre değeri ortalama 22.4±8.3 mg/dl, kreatinin değeri ortalama 0.44±0.15 mg/dl saptandı. DMSA bulguları anormal olarak değerlendirilen grupta üre ve kreatinin değerleri DMSA'sı normal olan gruba göre daha yüksek olmakla beraber aradaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$, Tablo-3).

Hastaların tümünde WBC ve PNL ölçümü yapıldı. Normal sintigrafik bulgusu olanlarda ortalama WBC değeri 11104.7±4547.1 K/μL, ortalama PNL değeri ise %55.7±9.4 idi. Anormal sintigrafik bulgusu olanlarda ise ortalama WBC değeri 13723.4±4952.9 K/μL, ortalama PNL değeri %62±10.1 tespit edildi. Anormal sintigrafik bulgusu olan grupta ortalama WBC ve PNL değerleri daha yüksek saptandı. Aradaki farklılık istatistiksel olarak da oldukça anlamlı idi ($p<0.001$, Tablo-3, Şekil-6, Şekil-7).

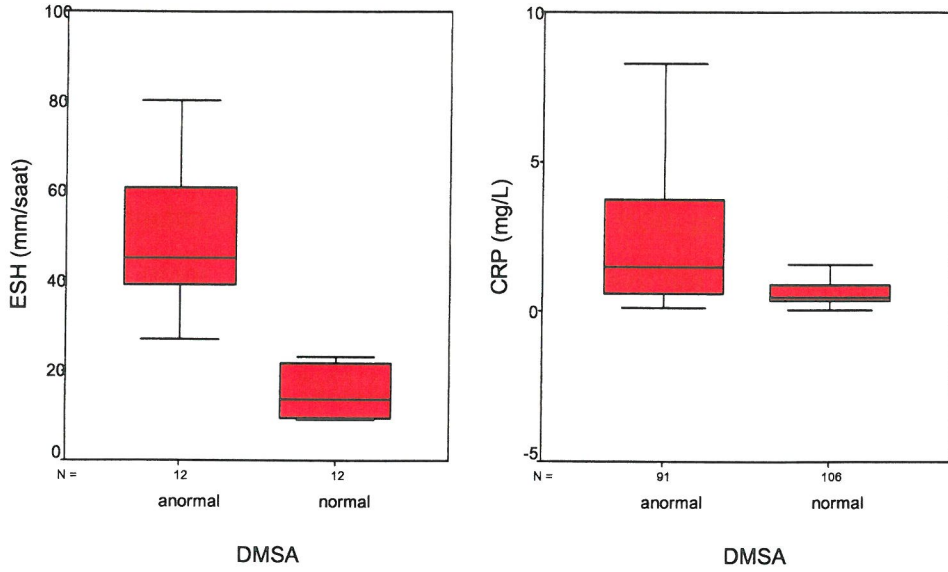


Şekil-6,7: Beyaz küre sayısı ve polimorfonükleer lökosit sayısı ile sintigrafi bulgusu arasındaki ilişki

Tüm hastalarda trombosit ve MPV ölçümü yapıldı. Normal sintigrafi bulguları olan grupta ortalama trombosit sayısı 335179.2 ± 91070.4 K/μL, ortalama MPV değeri ise 7.15 ± 1.21 fL idi. Anormal grupta ise ortalama trombosit değeri 341714.3 ± 107141.9 K/μL, ortalama MPV ise 7.23 ± 0.83 fL saptandı. Fakat iki grup arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$, Tablo-3).

Yapılan ESH değerleri karşılaştırıldığında normal sintigrafi bulguları olan grupta ortalama 20 ± 16.4 mm/st iken, anormal sintigrafi bulguları olan grupta 50.9 ± 20 mm/st idi. Anormal sintigrafi bulgusu olan grupta ortalama ESH değeri normal sintigrafi bulguları olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0.001$, Tablo-3, Şekil-8).

Hastaların tümünde CRP ölçümü de yapıldı. Normal sintigrafi bulgusu olan grupta ortalama CRP ölçümü 1.40 ± 3.5 mg/L iken, anormal sintigrafi bulgusu olan grupta ortalama CRP ölçümü 3.63 ± 5.6 mg/L tespit edildi. Anormal sintigrafi bulgusu olan grupta CRP ölçümü normal sintigrafi bulgusu olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0.001$, Tablo-3, Şekil-9).



Şekil-8,9: Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve C-reaktif protein ile sintigrafi bulgusu arasındaki ilişki

Sintigrafi bulgusu altın standart kabul edilirse klinik ve laboratuvar bulguların sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve olabilirlik oranları Tablo-4’de gösterilmiştir.

Tablo-4: Klinik ve laboratuvar bulguların sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve olabilirlik oranları

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Olabilirlik oranı
CRP*	84.6	50.9	59.7	1.68
WBC**	74.7	50	56.2	1.48
PNL ***	85.7	33	52.3	1.26
CRP**+WBC**	64.8	65.1	61.5	1.82
CRP**+WBC**+PNL***	59.3	70	63.5	1.96
CRP**+Ateş yüksekliği (>38°C)	49.5	86.8	76.3	3.5
CRP**+Tekrarlayan İYE varlığı	54.9	89.6	82	4.9
CRP**+Ateş süresinin >2 gün olması	34.1	97.2	91.2	11.3
Tekrarlayan İYE+ Ateş yüksekliği (>38°C)	41.8	95.3	88.4	8.2

*CRP:>0.5 mg/L

***PNL: >%50

** WBC : >10000 K/μL

Bu sonuçlarla sintigrafi bulgusu altın standart kabul edilirse CRP'nin >0.5 mg/L olduğu durumda sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivitesi %84.6, spesifitesi %50.9, pozitif prediktif değeri %59.7, olabilirlik oranı 1.68 idi. WBC'nin >10000 K/ μ L olması durumunda sintigrafideki anormal bulguları tespit etmesi açısından sensitivitesi %74.7, spesifitesi %50, pozitif prediktif değeri %56.2, olabilirlik oranı 1.48 saptandı. PNL'nin %50'nin üstünde olduğu durumda sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivitesi %85.7, spesifitesi %33, pozitif prediktif değeri %52.3, olabilirlik oranı 1.26 idi. CRP ve WBC'nin birlikte yüksek saptandığı durumda sintigrafideki anormal bulguları tespit etmesi açısından sensitivitesi %64.8, spesifitesi %65.1, pozitif prediktif değeri %61.5, olabilirlik oranı ise 1.82 bulundu. CRP, WBC ve PNL yüksekliğinin birlikte olduğu durumda sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivitesi %59.3, spesifitesi %70.8, pozitif prediktif değeri %63.5, olabilirlik oranı 1.96 idi (Tablo-4).

Ateşin 38°C üstünde ve CRP'nin >0.5 mg/L olduğu vakaların sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivitesi %49.5, spesifitesi %86.8, pozitif prediktif değeri 76.3, olabilirlik oranı 3.5 bulundu. CRP yüksekliği ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu varlığında ise sensitivite %54.9, spesifite %89.6, pozitif prediktif değer %82, olabilirlik oranı 4.9 idi. Ateş veya klinik bulguların 2 günden uzun sürmesi ve CRP yüksekliğinde ise sensitivite %34.1, spesifite %97.2, pozitif prediktif değer %91.2, olabilirlik oranı ise 11.3 saptandı. En yüksek olabilirlik oranının CRP yüksekliği ve klinik bulguların 2 günden uzun süredir devam ettiği durumlarda olduğu görüldü. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve ateş yüksekliğinin 38°C üstünde olduğu durumda ise sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivitesi %41.8, spesifitesi %95.3, pozitif prediktif değeri %88.4, olabilirlik oranı 8.2 saptandı (Tablo-4).

USG ve DMSA ilişkisi

Tüm hastalara üriner sistem USG çekildiği tespit edildi. USG sonuçları incelendiğinde %80.7 (n=159)'sinde normal, %19.3 (n=38)'ünde anormal bulgular saptandı. Sintigrafi ile yapılan değerlendirmede USG'de anormal bulgu saptanan hastaların %84.2'sinde DMSA'da patoloji varken, %15.8'i normal saptandı. Bu

sonuçlarla sintigrafi bulgusu altın standart kabul edilirse, USG'nin akut piyelonefrit bulgularını görüntülemesi açısından sensitivitesi %35.2, spesifitesi %94.3, pozitif prediktif değeri %84.2, negatif prediktif değeri %62.9 saptandı (Tablo-5).

VUR ve DMSA ilişkisi

Hastaların 174'ünde voiding sistoüretrografi çekildi. Hastaların 142 (%72.1)'sinde VUR saptanmazken, 16 (%8.1) tanesinde grade 1-2 VUR, 13 (%6.6)'ünde grade-3 VUR, 3 (%1.5)'ünde grade 4-5 VUR saptandı. VUR varlığında sintigrafi ile yapılan değerlendirmede, reflüsü olanların %65.6'sında DMSA sintigrafisinde patoloji varken, %34.4'ü normal saptandı. Sintigrafi bulgusu altın standart kabul edilirse, VSUG'un sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivitesi %25.6, spesifitesi %88, pozitif prediktif değeri %65.6, negatif prediktif değeri %57 bulundu (Tablo-5).

Tablo-5: Ultrasonografi, Voiding sistoüretrografi ve DMSA sintigrafi bulgularının karşılaştırılması

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değer (%)
USG	35.2	94.3	84.2
VSUG	25.6	88	65.6

TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağının önemli ve sık görülen enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Akut piyelonefrit sırasında gelişen renal hasarlanma hayatın ileri dönemlerinde ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. Bu yüzden akut piyelonefritin erken tanı ve tedavisinin yapılması son derece önemlidir. Günümüzde çeşitli görüntüleme yöntemleri olmasına rağmen akut piyelonefrite bağlı böbrek hasarının gösterilmesinde DMSA'lı renal kortikal sintigrafi en iyi yöntem olarak görülmektedir (1,6,7).

Çalışmamızda hastaların DMSA'lı sintigrafi bulguları değerlendirildiğinde yaklaşık olarak yarısında renal hasarlanma olduğu görülmüştür. Bu hasarların çoğunu ise akut değişiklikler oluşturmuştur. Hastaların tümüne tedavi başlangıcından en az bir hafta en geç üç ay içinde DMSA sintigrafisi çekilmiştir.

Pecile ve arkadaşları (62) akut piyelonefritli 316 çocukta yaptıkları çalışmada tanı sonrası ilk 5 günde yapılan DMSA'lı sintigrafide anormal bulguları %59 olarak tesbit etmişlerdir. Altıncı ayda tekrarladıkları sintigrafide bu oranın %35'e düştüğünü izlemişlerdir. Akut pyelonefritli 76 çocuk hastada yapılan bir başka çalışmada ise ilk 5 gün içinde yapılan DMSA'lı sintigrafide anormal bulgu oranının %86 olduğu, ikinci ayda tekrarlanan sintigrafide bu oranın %59, ikinci yılda ise %47 düzeylerine düştüğü bildirilmiştir (11). Yüksel ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada ise sintigrafi yapılma zamanı piyelonefritin başlangıcından sonraki ilk 7 gün ile sınırlandırıldığında anormal sintigrafi oranı %62 iken, sintigrafi yapılma zamanı 30 gün ile sınırlandırıldığında anormal sintigrafi oranının %49'a düştüğü görülmüştür. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara yakın sonuçlar elde edilmiştir. Akut piyelonefritli çocuklarda hastalığın başlangıcı ile sintigrafi yapılma süresi arasındaki zaman dilimi uzadıkça anormal bulgu tespit edilme oranı azalmaktadır. Bunun en önemli nedeni tedavi ile hasarlanmanın düzelebilebilir olmasıdır.

Hasta yaşının akut piyelonefrit sonrasında renal skar gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu ve yaş küçüldükçe riskin arttığı kabul edilmektedir. En yüksek risk infantlarda (bir yaş altında) söz konusu iken beş yaş üzeri çocuklarda

daha düşük risk olduğu bildirilmektedir (63). Jacobsson ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada ise 0-15 yaş arası akut piyelonefritli çocuklarda anormal DMSA sintigrafi bulgusu olanların yaş ortalaması 3.6 iken normal sintigrafi bulgusu olanların yaş ortalaması 1.7 bulunmuştur. Yüksel ve arkadaşları (12) 0-14 yaş arasında 201 akut piyelonefritli hastada yaptıkları çalışmada bir yaş altında anormal sintigrafi bulgularını %22, 1-5 yaş arasında %47, 5 yaş üzerinde %53 oranında bulmuşlardır. Benzer şekilde Pecile ve arkadaşlarının (62) çalışmasında da bir yaş altında anormal sintigrafik bulgular %49, 1-5 yaş arasında %73, 5 yaş üzerinde %81 oranında saptanmıştır. Yaşın renal skar gelişimi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda da bir yaş altı grupta renal hasarlanma %35, 1-5 yaş arasında %56.7, beş yaş üzeri grupta %42 olarak bulundu. Bir-beş yaş arası grupta anormal sintigrafik bulgu oranı diğer gruplardan daha yüksek tespit edilmekle birlikte yaş grupları arasında anormal sintigrafik bulgu görülme oranları açısından istatistiksel farklılık bulunmadı.

Klinik Verilerin sintigrafik bulgular ile ilişkisi

Akut piyelonefrit ile başvuran hastalarda tedavi öncesi ateş düzeyi ile skar gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Pecile ve arkadaşlarının (62) 0-14 yaş arasında 316 akut piyelonefritli çocukta yaptıkları çalışmada tedavi öncesinde maksimum ateş düzeyi $<38^{\circ}\text{C}$ olan hastaların renal sintigrafilerinde anormal bulgu görülme oranı %17 iken, $38-38.5^{\circ}\text{C}$ olan hastalarda %36, $38.6-39.5^{\circ}\text{C}$ olan hastalarda %60, $>39.5^{\circ}\text{C}$ olan hastalarda %74 saptanmıştır. Akut piyelonefrit sonrası renal hasarlanmanın ateş yüksekliği ile korele olduğu görülmüştür. Yüksel ve arkadaşlarının (12) çalışmasında ise anormal sintigrafi bulgusu olan hastaların vücut ısıları ortalamaları 38.8°C iken, normal olanların vücut ısıları ortalaması 38.7°C bulunmuştur. Bu çalışmada ateş düzeyi ile renal hasarlanma arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda ailelerden alınan öykü ve yapılan fizik muayene sonucu elde edilen maksimum ateş düzeyi ile renal hasar gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, Pecile ve arkadaşlarının (62) çalışmasına benzer şekilde ateş yüksekliği ile renal hasarlanmanın arttığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda tedaviye başlama zamanındaki gecikmenin renal hasar gelişimi açısından risk teşkil ettiği gösterilmiştir (12,62,64). Klinik bulguların ve ateş yüksekliğinin başladığı andan itibaren tedavi başlangıcına kadar geçen süre arttıkça renal hasarlanmanın arttığı bildirilmektedir (12,62,64). Doganis ve arkadaşlarının (64) bir yaştan altında 278 akut piyelonefritli hastada yaptıkları çalışmada ilk 24 saat içinde tedavi başlanan hastaların %41'inde sintigrafide renal hasarlanma izlenirken, 2. günde tedavi başlananların %59'unda, 3. gün tedavi başlananların %68'inde, 4. gün ve sonrasında tedavi başlananların %75'inde renal hasarlanma olduğu görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada ise klinik bulguların ve ateş yüksekliğinin başlamasından iki gün sonra tedavi başlanan hastaların daha yüksek oranda anormal sintigrafi bulgusuna sahip olduğu saptanmıştır (62). Yüksel ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada da yakınmaların başladığı dönemden tedavinin başlangıcına kadar geçen sürenin uzaması ile anormal sintigrafi olma olasılığının anlamlı olarak arttığı ve buradaki kritik zaman diliminin iki gün olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde klinik bulguların ve ateş yüksekliğinin başladığı dönemden tedavi başlangıcına kadar geçen süre uzadıkça renal hasarlanmanın arttığı görüldü. Bu farklılığın istatistiksel açıdan da anlamlı olduğu saptandı.

Bizim çalışmamızın aksine tedaviye başlama süresi ile renal hasarlanma arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (11,65). Jakobsson ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada renal sintigrafide skar saptanan hastaların tedaviye başlama zamanı ortalama 3.2 gün iken, skar saptanmayanlarda tedaviye başlama zamanı ortalama 3.1 gün bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise ilk gün içinde tedaviye başlama ile daha geç başlanması arasında renal hasar gelişimi açısından farklılık saptanmamıştır (65). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmaların tersine 2. günden sonra tedaviye başlanan hastalarda anlamlı düzeyde renal hasarlanmada artış izlenmiştir.

Alt üriner sistem disfonksiyonu (işeme disfonksiyonu) İYE gelişiminde önemli risk faktörlerinden birisidir. İşeme disfonksiyonu olan hastalarda üst üriner sistem hasarı ve renal skarlaşma hayatı tehdit eden en önemli problemlerdir. Bu hastalarda renal skar gelişimi %5-50 oranında görülmektedir (66). İşeme disfonksiyonu sıklıkla anatomik ve nörolojik nedenlere bağlı olarak gelişir. Bazı

hastalarda ise herhangi bir neden saptanmayabilir. İdiyopatik işeme disfonksiyonu olarak tanımlanan bu grup hastalarda neden, alt üriner sistemin nörolojik kontrolünün maturasyonundaki gecikme ya da üriner sfinkter kontrolünün eğitimi sırasında kazanılan anormal davranışlardır.

Leonardo ve arkadaşları (66) 120 hastada işeme disfonksiyonu ve renal hasarlanma ilişkisini incelemişlerdir. Bu amaçla hastalara ultrasonografi ve ürodinamik inceleme yapılmıştır. Hastaların yapılan ultrasonografik incelemelerinde mesane duvar kalınlığındaki artışın renal skar gelişiminde major risk faktörü olduğunu görmüşlerdir. Düşük ya da yüksek mesane kapasitesi, trabekülasyon varlığı, mesanede rezidü idrar kalması ile renal skar gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Ürodinamik incelemede maksimum işeme kapasitesi ve detrüör basıncı, detrüör overaktivitesi, detrüör sfinkter inkoordinansı, mesanenin düşük kompliyansı ile renal skar gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır (66). Çalışmamızda işeme disfonksiyonu olanlarda daha yüksek oranda renal hasarlanma olmasına rağmen farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü.

Tekrarlayan piyelonefrit sırasında meydana gelen inflamatuvar yanıt, ortaya çıkan toksik enzimler ve iskemi renal hasar gelişimini artırır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların ¼'inde renal skar varlığı gösterilmiştir (67). Jakobson ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların hepsinde DMSA'lı sintigrafide renal skar tespit edilmiştir. Leonardo ve arkadaşlarının (66) çalışmasında da tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların %67.4'ünde anormal sintigrafik bulgular izlenmiştir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu varlığının renal hasarlanmayı arttırdığı görülmüştür.

Kabızlık idrar yolu enfeksiyonu gelişiminde diğer bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda kabızlık ile renal hasarlanma arasında ilişki gösterilememiştir (66). Bizim çalışmamızda da kabızlık ile renal hasarlanma arasında ilişki bulunmamıştır.

Laboratuvar verilerin sintigrafik bulgular ile ilişkisi

Akut piyelonefrit sonrası gelişen renal hasarlanmanın renal fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (68-70). Yapılan bir çalışmada renal hasarlanma olan hastalarda toplam izlem boyunca renal fonksiyonlarda önemli bir farklılık saptanmamıştır (68). Diğer bir çalışmada da tek taraflı skar durumunda diğer böbrekte kompanzasyon mekanizmasının devreye girmesi ile totalde renal fonksiyonların korunduğu belirtilmiştir (69). Yıee ve arkadaşlarının (70) 29 hasta üzerinde yaptığı çalışmada bilateral skar olan hastalarda ortalama kreatinin klirensinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada 24 saatlik protein ekskresyonu ve serum kreatinin düzeyinde skar saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (70). Bizim çalışmamızda da akut piyelonefrit sonrası renal hasarlanma olan ve olmayan hastaların renal fonksiyonları karşılaştırıldı. Bu amaçla hastaların serum kreatinin ve üre değerleri incelendi. DMSA'lı sintigrafide anormal bulgu saptanan hastalarda serum üre ve kreatinin değerlerinin sintigrafisi sonucu normal olan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Fakat bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Beyaz küre ve CRP yüksekliği, ESH artışı akut piyelonefritte tanıya gidilmesinde önemli laboratuvar tetkiklerindedir. Garin ve arkadaşlarının (8) çalışmasında akut piyelonefrit tanısı koymada CRP yüksekliğinin ($>0.5\mu\text{g/ml}$) sensitivitesini %100, spesifitesini %8, eritrosit sedimentasyon hızının yüksekliğinin ($>10\text{ mm/st}$) sensitivitesini %100, spesifitesini %8, beyaz küre yüksekliğinin ($>10000\text{ K}/\mu\text{L}$) sensitivitesini %89, spesifitesini %27 bulmuşlardır. Mohkam ve arkadaşlarının (71) 1467 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise akut piyelonefrit saptamada inflamatuvar markırların sensitivite ve spesifiteleri incelenmiştir. Bu çalışmada CRP yüksekliğinin sensitivitesi %46.4, spesifitesi %54.2, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliğinin sensitivitesi %89.8, spesifitesi %16 bulunmuştur.

Beyaz kürenin $>10000\text{ K}/\mu\text{L}$ 'den yüksek olmasının renal hasarlanma ile anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren yayımlar vardır (8,11,62,64). Garin ve arkadaşlarının (8) çalışmasında DMSA'lı sintigrafide anormal bulgu saptanan hastalarda ortalama beyaz küre sayısı 23880 iken, normal olanlarda 19990

saptanmıştır. Bu farklılığın istatistiksel açıdan da anlamlı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Doganis ve arkadaşlarının (64) bir yaşın altında 278 hastada yaptıkları çalışmada ortalama beyaz küre sayısının anormal sintigrafik bulgu saptanan hastalarda anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada da sintigrafide renal hasarlanma olan hastalarda beyaz küre sayısı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (62). Bunun tersine beyaz küre sayısı ile renal hasarlanma arasında ilişkinin olmadığını gösteren yayınlar da vardır (11,12). Jacobsson ve arkadaşlarının (11) çalışmasında sintigrafide skar olan ve olmayanların ortalama beyaz küre sayısı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Yüksel ve arkadaşları da (12) benzer şekilde renal hasarlanma ile beyaz küre sayısında artış arasında ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da Garin (8), Doganis (64) ve Pecile'nin (62) çalışmalarına benzer olarak anormal sintigrafik bulgusu olan hastalarda beyaz küre sayısı anlamlı düzeyde yüksek saptandı. İlave olarak PNL sayısının renal hasarlanma ile artış gösterdiği görüldü.

Çalışmamızda CRP yüksekliği ile renal hasarlanma arasında ilişki olduğu görüldü. Anormal sintigrafi bulgusu olan hastalarda ortalama CRP düzeyinin normal sintigrafi bulguları olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. CRP alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarının ayırımında kullanılan en önemli laboratuvar parametrelerinden biridir (8). Dolayısıyla renal hasarlanma ile ilişkisini gösteren bir çok çalışma yapılmıştır (8,9,11,62,64,72). Yapılan çalışmalarda akut piyelonefrit sonrası DMSA'lı sintigrafide anormal bulgu saptanan hastalarda CRP'nin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (8,9,62,64,72). Jacobsson ve arkadaşlarının (11) çalışmasında ise diğer çalışmaların tersine DMSA'lı sintigrafide skar saptanan ve saptanmayan hastalarda CRP düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır.

Eritrosit sedimentasyon hızı , CRP gibi akut piyelonefrit tanısında belirleyici kriterlerden birisidir. Yapılan çalışmalarda akut piyelonefrit tanısı koymada sensitivitesi en yüksek akut faz reaktanı sedimentasyon değeridir (8,71). Literatürde renal hasarlanma ile sedimentasyon yüksekliğinin ilişkisini değerlendiren çalışmalar da vardır (8,12,62,72). Yapılan çalışmaların hepsinde sintigrafide renal hasarlanma olan hastaların sedimentasyon değerinin hasar olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (8,12,62,72). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer

şekilde anormal sintigrafi bulgusu olan grupta ortalama sedimentasyon değeri normal sintigrafi bulguları olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Enflamasyon sırasında kemik iliğinin cevabı olarak trombosit yapımında artış olmaktadır. Sekonder trombositosis denilen bu durumda periferi iri, genç trombosit salınımı artar. Bu genç ve iri trombosit artışı hemogramda MPV düzeyinde artış şeklinde görülür. Enflamasyona sekonder gelişen trombosit ve MPV artışının gösterildiği birçok çalışma mevcuttur (73-76). Yapılan çalışmalarda MPV'nin romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları (ülseratif kolit, crohn hastalığı), sepsis gibi ağır ve kronik inflamasyonlardaki artışı gösterilmiştir (73-75). Literatürde üriner sistem enfeksiyonu ile trombosit parametrelerinin çalışıldığı yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır (76). Catal ve arkadaşlarının (76) üst üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle takipli 200 hastada yaptıkları çalışmada üst üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda trombosit sayısı ve MPV değerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Biz de çalışmamızda akut piyelonefrit ile başvuran hastaların MPV ve trombosit sayılarını değerlendirdik. Hastalarımızın ortalama trombosit ve MPV değerlerinde artış olmadığı görüldü. Ayrıca hastalarımızda MPV ve trombosit değerlerini renal hasarlanma durumuna göre de karşılaştırdık. DMSA'lı sintigrafide anormal bulgu saptanan hastalarda normal bulgu saptananlara göre MPV ve trombosit sayılarının bir miktar yüksek olduğunu fakat bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını gördük. MPV ve trombosit sayısında anlamlı fark olmamasının nedeni olarak MPV'nin daha çok ağır ve kronik enfeksiyonlarda artması olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak klinik ve laboratuvar verilerin sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivite ve spesifitelerini değerlendirdik. CRP, beyaz küre ve PNL'nin birlikte yüksek olduğu durumda sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından sensitivitesinin düştüğü fakat olabilirlik oranı ve pozitif prediktif değerin yükseldiği görüldü (Sensitivite: %59.3, olabilirlik oranı:1.96, pozitif prediktif değer:%63.5).

Laboratuvar ve klinik verilerin birlikte değerlendirilmelerinde ise CRP yüksekliği ile tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu varlığının birlikte olduğu

durumlarda sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından en yüksek sensitiviteye sahip olduğu görüldü. En yüksek olabilirlik oranı ve pozitif prediktif değere ise klinik bulguların iki günden uzun süredir devam ettiği ve CRP yüksekliği birlikteliğinin olduğu durumlarda saptandı.

Ultrasonografi ve DMSA ilişkisi

Ultrasonografi böbrek fonksiyonları hakkında yeterli bilgi vermemesine rağmen, idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda halen ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Literatürde akut piyelonefrit sonrası DMSA'lı sintigrafiyi altın standart olarak kabul eden ve ultrasonografinin renal hasarlanmayı göstermedeki etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (7,10,12).

Christian ve arkadaşlarının (10) idrar yolu enfeksiyonu geçiren 990 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 92 böbrek ünitesinde DMSA ile skar tespit edilmiştir. USG'de ise skar tespit edilen böbrek ünitelerinin %57'si normal olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada DMSA ile fokal foton kaybı saptanan 69 böbrek ünitesinin %67'si USG ile normal olarak değerlendirilmiştir. Generalize foton kaybı olan 18 böbrek ünitesinin %72'si normal saptanmıştır. Bu çalışmada ultrasonografinin renal kortikal skarı tespit etmede sensitivitesi %21.7 gibi düşük bir oranda bulunmuştur (10).

Moorthy ve arkadaşlarının (77) çalışmasında ise akut piyelonefrit sonrası DMSA'lı sintografiyle fokal skar saptanan 231 hastanın ultrasonografi ile yalnızca 12 tanesi tespit edilmiştir. Renal fokal skarı tespit etme açısından ultrasonografinin sensitivitesi %5.2, spesifitesi %98.3, pozitif prediktif değeri %50 bulunmuştur. Aynı çalışmada DMSA ile 197 hastada diffüz skar tespit edilmiş ve ultrasonografi yalnızca 93 tanesini saptayabilmiştir. Diffüz skar tespiti açısından ise ultrasonografinin sensitivitesini %47.2, spesifitesini %91.8, pozitif prediktif değerini %60.8 bulmuşlardır (77).

Roebuck ve arkadaşlarının (78) yaptığı metaanalizde DMSA altın standart kabul edildiğinde ultrasonografinin renal hasarlanmayı göstermesi açısından sensitivitesi %37-100, spesifitesi %65-99 olarak tespit edilmiştir. USG'nin sensitivitesinin bu derece değişken olması USG'nin yorumlanmasındaki bireysel farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu da USG'yi renal hasarlanmayı göstermede yeterli bir tanı yöntemi olmaktan uzaklaştırır.

Başka bir çalışmada ise DMSA ile renal skar tespit edilen hastaların %22.8'inde ultrasonografi ile de patoloji tespit edilmiştir (7). Yüksel ve arkadaşlarının (12) akut piyelonefrit geçiren 201 hastada yaptıkları çalışmada ise akut piyelonefrit sonrası renal korteksteki inflamatuvar değişiklikleri saptamada USG'nin sensitivitesi %29, spesifitesi %90, pozitif prediktif değeri %61, negatif prediktif değeri %71 saptanmıştır.

Görüldüğü gibi literatürdeki tüm çalışmalarda DMSA'lı sintigrafi altın standart kabul edildiğinde renal hasarlanmayı göstermesi açısından ultrasonografi düşük sensitivite ve yüksek spesifiteye sahip bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. DMSA'lı sintigrafi ile anormal bulgu saptanan hastaların ultrasonografi ile yaklaşık 1/3'i tespit edilebildi. Bu sonuçlarla sintigrafi bulgusu altın standart kabul edilirse, USG'nin akut piyelonefrit bulgularını görüntülemesi açısından düşük sensitivite ve yüksek spesifiteye sahip olduğu görüldü.

VUR ve DMSA ilişkisi

Reflü bakterilerin mesaneden üst üriner sisteme transportunu kolaylaştırarak piyelonefrit gelişmesine neden olmaktadır. Piyelonefritik enfeksiyondan kaynaklanan ve renal hasara ya da skar gelişimine neden olan inflamatuvar reaksiyon reflü nefropatisi olarak adlandırılmaktadır (1,14). İYE geçiren çocuklarda skar gelişme riskinin erken belirlenmesi ve VUR'un erken tanı ve tedavisi böbrek hasarı gelişimini önlemektedir. Ülkemizde kronik böbrek yetmezliği sekellerinin %32.4'ünün reflü nefropatisi nedeniyle oluşan böbrek hasarı sonucu olduğu

belirtilmektedir (79). İleri dönemde meydana getirdiği ciddi morbidite ve mortalite açısından İYE ve VUR varlığının ciddi bir şekilde izlemi, tedavisi ve profilaksisi yapılmalıdır.

Genel populasyonda VUR prevelansı %1.3 iken, İYE sonrası incelemelerde prevelansı %8'den %50'ye kadar değişen geniş bir aralıkta izlenmektedir (1). Mohkam ve arkadaşlarının (71) 1467 akut piyelonefrit vakasından oluşan çalışmalarında %25.9 oranında VUR saptanmıştır. Moorthy ve arkadaşlarının (80) yaptığı başka bir çalışmada ise VUR insidansı %11.6 olarak belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Yüksel ve arkadaşlarının (12) 201 vakadan oluşan çalışmasında VUR insidansı %22, Soylu ve arkadaşlarının (81) idrar yolu enfeksiyonu geçiren 494 hastada yaptıkları çalışmada VUR insidansı %36.8, Peru ve arkadaşlarının (82) çalışmasında VUR prevelansı %24 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise VUR prevelansı %18.4 olarak bulundu. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan daha düşük oranda görülmesinin nedeni olarak tüm hastalara voiding sistoüretrogram çekilmemiş olması ve hasta sayısının daha az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

VUR derecesindeki artış ile renal hasarlanma arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir. Bu yüzden hastaların VUR derecelerinin bilinmesi, takip ve tedavilerinin ciddiyetle yapılması önem kazanmaktadır. Mohkam ve arkadaşlarının (71) çalışmasında piyelonefrit geçiren hastaların %10.7'sinde grade 1, %7.3'ünde grade 2, %4.7'sinde grade 3, %3.2'sinde grade 4 reflü saptanmıştır. Ülkemizde yapılan Yüksel ve arkadaşlarının (12) çalışmasında akut piyelonefrit geçiren hastaların %4.5'inde grade 1-2, %9'unda grade 3, %6.5'inde grade 4-5 reflü saptanmıştır. Peru ve arkadaşlarının (82) çalışmasında ise VUR saptanan hastaların %16.6'sında grade 1, %38.8'inde grade 2, %22.2'sinde grade3, %11.1'inde grade 4, %11.1'inde grade 5 reflü bulunmuştur. Çalışmamızda da akut piyelonefrit geçiren hastaların %9.1'inde grade 1-2, %7.4'ünde grade 3, %1.72'sinde grade 4-5 reflü saptanmıştır.

Reflü düzeyinin artışı ile renal hasarlanmadaki artışı gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan Temiz ve arkadaşlarının (83) çalışmasında grade

1-2 reflüsü olan hastaların %47'sinde DMSA'da skar tespit edilirken, grade 4-5 reflüsü olan hastaların %76'sında skar tespit edilmiştir. Doganis ve arkadaşlarının (64) çalışmasında da grade 1-3 reflüsü olan hastaların %61.5'inde anormal DMSA bulgusu saptanırken, grade 4-5 reflüsü olan hastaların %85.7'sinde anormal sintigrafik bulgular izlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise 549 VUR hastası değerlendirilmiş ve grade 1-2 reflüsü olan hastaların %19'unda skar izlenirken, grade 3-5 reflüsü olan hastaların %71'inde skar saptanmıştır (84).

Çalışmamızda VSUG'un sintigrafideki anormal bulguları ortaya koyabilmesi yönünden düşük sensitivite ve yüksek spesifiteye sahip olduğu bulundu. Moorthy ve arkadaşlarının (80) çalışmasında sintigrafi bulgusu altın standart kabul edilirse VSUG'un sintigrafideki patolojiyi göstermesi açısından sensitivitesi %50, spesifitesi %89.9 saptanmıştır. Yüksel ve arkadaşlarının (12) çalışmasında ise VUR'un sintigrafideki patolojiyi göstermesi açısından sensitivitesi %33, spesifitesi %94, pozitif prediktif değer %68, negatif prediktif değer %76 bulunmuştur.

Akut piyelonefrit çocukluk çağının önemli enfeksiyon hastalıklarından biridir. İnflamasyon sonucu meydana gelen renal hasarlanma ve bu renal hasarlanmanın neden olabileceği klinik sonuçlar ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Halen ülkemizde çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliği ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliği etiyojisinde idrar yolu enfeksiyonu önemli bir nedendir. İdrar yolu enfeksiyonlarının erken tanı ve tedavisinin yapılması ve iyi takip edilmesi sonucu morbidite ve mortalitede belirgin azalma sağlanabilir.

İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda başvuru sırasında saptanan klinik ve laboratuvar bulgular ile skar olabilme ihtimali belirlenebilir. Çalışmamızda akut piyelonefrit kliniği ile başvuran hastalarda renal hasar gelişimindeki risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Hastaların tedavi öncesi ateş düzeyi, klinik bulguların süresi, tekrarlayan İYE varlığı, beyaz küre sayısı, sedimentasyon ve CRP yüksekliğinin renal hasarlanmayı artırdığı tespit edildi.

İdrar yolu enfeksiyonu ciddiyle ele alınıp değeriendirilmesi gereken önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastaların başvuru sırasında tespit edilen klinik ve laboratuvar verileri ile renal hasarlanma oranı belirlenebilir. Uzun dönemdeki ciddi komplikasyonları düşünildiğinde erken ve uygun takip ve tedavi ile morbidite ve mortalite oranı azaltılabilir.

SONUÇLAR

Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk nefroloji polikliniğine başvuran ve akut piyelonefrit tanısı idrar kültürü ve klinik bulgular ile kanıtlanmış ve DMSA sintigrafisi çekilmiş 197 hasta alındı. Hastaların %22.3'ü erkek, %77.7'si kızdı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 4.7 ± 4.05 yıl saptandı. Erkek hastaların yaş ortalaması (2.3 ± 3.3 yıl), kız hastaların yaş ortalamasından (5.45 ± 3.9 yıl) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$).

Tüm hastalar başvuru sonrası ilk üç ay içinde DMSA'lı böbrek sintigrafisi ile değerlendirildi. Bu hastaların %53.8'inde bulgular normal iken, %37.6'sında akut değişiklikler, %8.6'sında ise skar formasyonu saptandı. Yaş gruplarına göre bakıldığında 1-5 yaş arasında anormal sintigrafi saptanma oranı diğer yaş gruplarına göre yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.053$).

Hastaların başvuru sırasında veya anamnezde elde edilen maksimum ateş düzeyi 38°C ve üzerinde olduğunda renal hasarlanmanın anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Hastaların şikayet süreleri ve sintigrafik verileri birlikte değerlendirildiğinde iki gün veya daha fazla süredir şikayetleri olan hastalarda anormal sintigrafik bulgu görülme oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Benzer şekilde tekrarlayan İYE olan hastalarda da anormal sintigrafik bulgu oranı daha yüksek saptandı ($p<0.001$). İşeme disfonksiyonu ve kabızlık varlığı ile renal hasarlanma arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$).

Renal sintigrafide patoloji olan hastalarda beyaz küre sayısı, ESH, CRP ve PNL ortalaması (sırasıyla, 13723.4 ± 4952 K/ μL vs 11104.7 ± 4547 K/ μL , 50.9 ± 20 mm/st vs 20 ± 16.4 mm/st, 3.63 ± 5.6 mg/L vs 1.4 ± 3.5 mg/L, $\%62\pm 10.1$ vs $\%55.7\pm 9.4$) patolojik bulgu olmayan hastaların ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$). Sintigrafi bulgusu altın standart kabul edildiğinde CRP yüksekliğinin sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından en yüksek sensitiviteye ($\%84.6$), CRP yüksekliği ve şikayet süresinin iki veya iki günden fazla olduğu durumda sintigrafideki patolojiyi tespit etmesi açısından en yüksek pozitif prediktif değer ($\%91.2$) ve olabilirlik oranına (11.3) sahip olduğu görüldü.

USG'nin akut piyelonefrit bulgularını görüntülemesi açısından sensitivitesi %35.2, spesifitesi %94.3, pozitif prediktif değeri %84.2, negatif prediktif değeri %62.9 bulundu. VSUG'un akut piyelonefrit bulgularını görüntülemesi açısından sensitivitesi %25.5, spesifitesi %88, pozitif prediktif değeri %65.6, negatif prediktif değeri %57 saptandı.

ÖZET

İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçiren Çocuklarda Klinik ve Laboratuvar Bulguların Renal Hasarlanma ile İlişkisi

Burçin SEYHAN

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağının en önemli ve sık görülen enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Üst üriner sistem enfeksiyonları ciddi renal hasarlanmaya yol açabilmektedir ve bu renal hasarlanma da ileri dönemlerde hipertansiyon, gebelik komplikasyonları, kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyen bir seyir gösterebilir. Bununla birlikte idrar yolu enfeksiyonuna sekonder renal skar gelişmesinden sorumlu etkenler hala net değildir. Bu çalışmada akut piyelonefrit kliniği ile başvuran hastalarda renal hasar gelişimindeki risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi çocuk nefroloji polikliniğinde idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takipli hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Akut piyelonefrit tanısı idrar kültürü ve klinik bulgular ile kanıtlanmış ve Dimerkaptosuksinik asit renal sintigrafisi çekilmiş 197 hasta çalışmaya dahil edildi. İdrar kültürü ile idrar yolu enfeksiyonu tanısı kesinleştirilemeyen hastalar, major ürogenital sistem anomalisi, anorektal malformasyonu, nörolojik anomalisi olanlar, obstrüktif anomali varlığı, DMSA'lı sintigrafi çekilmemiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların başvuru sırasında saptanan ve anamnezden elde edilen klinik ve laboratuvar verileri incelendi. Kız hastaların sayısı (n:153) erkek hastaların sayısından (n:44) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Bununla birlikte erkek hastaların yaş ortalaması kız hastalardan (4.7 ± 4 yıl vs 5.45 ± 3.9 yıl) daha küçük bulundu ($p<0.001$). Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ateş düzeyinin 38°C ve üzerinde olması, klinik bulguların iki gün ve daha fazla süredir devam ediyor olması, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu varlığı, beyaz küre sayısı, polimorfonükleer lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekliğinin renal hasarlanmayı artırdığı tespit edildi ($p<0.001$). Ultrasonografi ve voiding

sistoüretrografinin renal hasarlanmayı gösterme açısından düşük sensitiviteye sahip olduğu görüldü.

İdrar yolu enfeksiyonu ciddiyle ele alınıp değeriendirilmesi gereken önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastaların başvuruları sırasında tespit edilen klinik ve laboratuvar verileri ile renal hasarlanma oranı belirlenebilir. Uzun dönemdeki ciddi komplikasyonları düşünüldüğünde uygun takip ve tedavi ile morbidite ve mortalite oranı azaltılabilir.

SUMMARY

The Correlation Between Renal Injury and Clinical and Laboratory Findings in Children Who Develop Urinary Tract Infection

Burçin SEYHAN

Urinary tract infection is one of the most important and common infectious diseases in childhood. Upper urinary system infections can lead to serious renal damage and this renal damage can process even to hypertension, complications in pregnancy and chronic renal failure in the future. However the factors responsible for development of renal scar secondary to urinary tract infection is still unclear. The aim of this study was to determine the risk factors for the development of renal injury in patients presenting with signs and symptoms of acute pyelonephritis.

In our study, the patients diagnosed with urinary tract infection in Pamukkale University Pediatric Nephrology Department were evaluated retrospectively. One hundred and ninety seven patients diagnosed with acute pyelonephritis were proven by clinical findings and urine culture were taken to the study. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy of all patients were also recorded. Children with known major urogenital anomalies, anorectal malformation, neurological disease, obstructive anomalies and the patients who had not diagnosed with urine culture and dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy were excluded.

Clinical and laboratory data obtained from anamnesis and determined during the applications were examined. Number of female patients (n:153) was significantly higher than the number of male patients (n:44) ($p<0.001$). However mean age of the male patients was younger than those of the female patients (4.7 ± 4 year vs 5.45 ± 3.9 year) ($p<0.001$). In our study, the level of fever is over 38°C during the pre-treatment, duration of illness (≥ 2 days), the presence of recurrent urinary tract infection, high white blood cell count, polymorphonuclear leukocyte, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein findings were found to increase renal

injury ($p < 0.001$). It was seen that ultrasonography and voiding cystourethrogram had low sensitivity in order to show renal injury.

Urinary tract infection is an important infectious disease that should be considered and handled seriously. Renal injury rate can be determined by clinical and laboratory data identified during the admission of patients. Considering the long-term serious complications, morbidity and mortality can be reduced with appropriate management and treatment.

KAYNAKLAR

1. Bensman A, Durand O, Ulinski T. Urinary Tract Infections. In: Avner ED, Harman WE, Niaudet P, Yashikowa N editors. Pediatric Nephrology sixty edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009: 1299-1311.
2. Evans JH. Investigation of urinary tract infection in children. *Current Paediatrics* 2006; 16: 248-253.
3. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74(6): 925-933.
4. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998; 87(5): 549-552.
5. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003; 49(2): 53-70.
6. Yüksel S, Yüksel G, Çakar N. Urinary tract infection in children. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2002; 11: 41-49.
7. Sinha MD, Gibson P, Kane T, Lewis MA. Accuracy of ultrasonic detection of renal scarring in different centres using DMSA as the gold standart. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2213-2216.
8. Garin EH, Olovarria F, Araya C, Broussain M, Barrea C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(7): 1002-1006.
9. Donoso G, Lobo G, Arnello F, Arteaga MP, Coll C, Hevia P et al. Renal scars after one year of follow up in children with a first episode of acute pyelonephritis. *Rev Med Chile* 2006; 134: 305-311.

10. Christian MT, McColl JH, MacKenzie JR, Beattie TJ. Risk assesment of renal cortical scarring with urinary tract infection by clinical features and ultrasonography. *Arch Dis Child* 2000; 82: 376-380.
11. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 111-115.
12. Yüksel S, Çakar N, Çakmak FN, Yüksel G, Kara N, Uncu N et al. Risk factors of renal damage in children with acut pyelonephritis. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2007; 16: 158-164.
13. Williams G, Craig JC. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections. In: Geary DF, Schaefer F editors. *Comprehansive Pediatric Nephrology* 1. ed. Mosby Elsever, 2008: 539-548.
14. Elder JS. Urinary tract infection. In: Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007: 2223-2228.
15. Rubin RH, Cotran RS, Tolkoff-Rubin N. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM editor. *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 1597-1654.
16. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3): 379-400.
17. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000; 105: 789-93.

18. Kocaman S, Aygün, AD, Türkbay D, Soylu F, Kocabay K. İlköğretim Okulu Çocuklarında Asemptomatik İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tanısında Nitrit ve Lökosit Esteraz Testlerinin Yeri. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 1997; 6: 149-152.
19. Nebigil I, Tumer N. Asymptomatic urinary tract infection in childhood. *Eur J Pediatr* 1992; 151(4): 308-309.
20. Jodal U, Hansson S. Urinary tract infection. In: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, editors. *Pediatric Nephrology*. 3th edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 950-962.
21. Hansson S, Jodal U. Urinary Tract Infection. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, editors. *Barrat*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 1007-1025.
22. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1(4):713-729.
23. Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2th edition. New York: Oxford University Press, 1998: 1213-1230.
24. Bollgren I, Winberg J. The periurethral aerobic flora in girls highly susceptible to urinary infections. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65(1): 81-87.
25. Bower JM, Eto DS, Mulvey MA. Covert operations of uropathogenic *Escherichia coli* within the urinary tract. *Traffic* 2005; 6(1): 18-31.
26. Hedges SR, Agace WW, Svanborg C. Epithelial cytokine responses and mucosal cytokine networks. *Trends Microbiol* 1995; 3(7): 266-270.

27. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, editors. *Barrat*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 1027-1048.
28. Roberts JA, Roth JK, Domingue G, Lewis RW, Kaack B, Baskin G. Immunology of pyelonephritis in the primate model. VI. Effect of complement depletion. *J Urol* 1983; 129(1): 193-196.
29. Kaack MB, Dowling KJ, Patterson GM, Roberts JA. Immunology of pyelonephritis. VIII. *E. coli* causes granulocytic aggregation and renal ischemia. *J Urol* 1986; 136(5): 1117-1122.
30. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312(3): 159-163.
31. Roberts JA, Kaack MB, Fussell EN, Baskin G. Immunology of pyelonephritis. VII. Effect of allopurinol. *J Urol* 1986; 136(4): 960-963.
32. Schulte-Wissermann H, Mannhardt W, Schwarz J, Zepp F, Bitter-Suermann D. Comparison of the antibacterial effect of uroepithelial cells from healthy donors and children with asymptomatic bacteriuria. *Eur J Pediatr* 1985; 144(3): 230-233.
33. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3): 531-549.
34. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(6): 1441-1459.

35. Simone SC, Adam R, Terry H. Familial Vesicouretral reflux:testing replication of linkage in seven new multigenerational kindreds. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1781-1787.
36. Albertien ME, Bobby PCK, Jiddeke MK. Linkage study of 14 candidate genes and loci in four large Deutch families with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1129-1133.
37. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981; 67(3): 392-400.
38. Samir IS, Mohammed MT, Fahed HA. Renal scarring and vezicoureteric reflux in childhood urinary tract infection. *MEJFM* 2007; 5: 20-21.
39. Polito C, Francesco R, Signoriello G. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 521-526.
40. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology* 5th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1027-1048.
41. Yüksel S. Intrarenal Reflux. *NDT Plus* 2008; 3: 188-189.
42. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary TractInfection. *Pediatrics* 1999; 103: 843-852.
43. Li PS, Ma LC, Wong SN. Is bag urine culture useful in monitoring urinary tract infection in infants? *J Paediatr Child Health* 2002; 38(4): 377-381.

44. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(8): 735-746.
45. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20(1): 83-87.
46. Benador D, Benador N, Slosman DO, Nussle D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994; 124(1): 17-20.
47. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(5): 438-442.
48. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol* 1992; 148: 1726-1732.
49. Sty JR, Pan CG. Genitourinary imaging techniques. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3): 339-361.
50. Kıratlı P, Erbaş B. Pediatrik Nükleer Nefroüroloji Uygulamaları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005; 27(2-3):172-187.
51. Jakobsson B, Soderlundh S, Berg U. Diagnostic significance of ^{99m}Tcdimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1992; 67(11): 1338-1342.
52. Rossleigh MA. Scintigraphic imaging in renal infections. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53(1): 72-77.

53. Fritzsche M, Ammann RA, Droz S, Bianchetti MG, Aebi C. Changes in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing urinary tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(3):233-235.
54. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(2): 243-259.
55. Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, Ozçakar ZB, Acar B, Güriz H et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(5): 413-416.
56. Elder JS. Vesicourethral reflux. In: Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007: 2228-2234.
57. Lee H, Soh BH, Hong CH, Kim MJ, Han SW. The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2009-2013.
58. Luk WH, Woo YH, San Au-Yeung AW, Sang Chan JC. Imaging in pediatric urinary tract infection: A 9-year local experience. *Pediatric Imaging* 2009; 192: 1253-1260.
59. Clarcken SEM, Smellie JM, Prescod N. Urinary tract infection. *J Nucl Med* 1996; 37: 823-828.
60. Goldraich NP, Goldraich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(2): 221-227.

61. Emre S. Üriner Sistem Enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T editors. *Pediyatri* 4. baskı. Nobel Tıp Kitapevi, 2010: 1491-1496.
62. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F et al. Age-Related Renal Paranchymal Lesions in children with First Febrile Urinary Tract Infections. *Pediatrics* 2009; 124: 23-29.
63. Benador D, Benador N, Slosman DO. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349: 17-19.
64. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G et al. Does Early Treatment of Urinary Tract Infection Prevent Renal Damage? *Pediatrics* 2007; 120: 922-928.
65. Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L et al. Early Treatment of Acute Pyelonephritis in Children Fails to Reduce Renal Scarring: Data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics* 2008; 122: 486-490.
66. Leonardo CR, Filgueiras MF, Vasconcelos MM, Vasconcelos R, Marino VP, Pires C et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1891-1896.
67. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ* 1994; 308:1193-1196.
68. Wennerstrom M, Hannson S, Jodal U, Sixt R, Stokand E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 339-345.

69. Piepsz A, Prigent A, Hall M, Ismaili K, Collier F, Ham H. At what level of unilateral renal impairment does contralateral functional compensation occur? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1593-1598.
70. Yiee JH, Disandro M, Wang M, Hittelman A, Baskin LS. Does severity of renal scarring on DMSA scan predict abnormalities in creatinine clearance? *J. Urology* 2010; 76(1): 204-208.
71. Mohkam M, Maham S, Rahmani A, Naghi I, Otokesh B, Raiati H et al. Technetium Tc 99m Dimercaptosuccinic Acid Renal Scintigraphy in Children with Acute Pyelonephritis Correlation with other imaging test. *IJKD* 2010; 4: 297-301.
72. Anderson L, Preda I, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Jodal U, Sixt R et al. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1533-1538.
73. Yüksel O, Helvaci K, Başar O, Köklü S, Caner S, Halvaci N et al. An Overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009; 20(4): 277-281.
74. Kisacık B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA. Mean Platelet Volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75(3): 291-294.
75. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it useful parameter. *Minerva Anestesiol* 2006; 72(9): 749-756.
76. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, Uz E, Isik B, Karabel M et al. Platelet Parameters in Children with Upper Urinary Tract Infection: Is there a specific response? *Renal Failure* 2008; 30: 377-381.

77. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standart. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 153-156.
78. Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *The British Journal of Radiology* 1999; 72: 345-348.
79. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of Chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 549-552.
80. Moorthy I, Easty M, McHung K, Ridout D, Biassoni D, Gordon I. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2005; 90: 733-736.
81. Soylu A, Demir BK, Türkmen M, Bekem Ö, Saygı M, Çakmakçı H et al. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2227-2232.
82. Peru H, Bakkaloğlu SA, Soylemezoglu O, Buyan N, Hasanoglu E. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 947-951.
83. Temiz Y, Tarcan T, Önoğ FF, Alpay H, Şimşek F. The efficacy of Tc99m dimercaptosuccinic acid (Tc-DMSA) scintigraphy and ultrasonography in detecting renal scars in children with primary vesicoureteral reflux (VUR). *International Urology and Nephrology* 2006; 38: 149-152.
84. Silva JM, Dınoz JS, Lima EM, Pinheiro SV, Marino VP, Cardoso LS et al. Independent risk factors for renal damage in series of primary vesicoureteral reflux: A multivariate analysis. *Nephrology* 2009; 14: 198-204.