

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

**HEMATÜRİ İLE BAŞVURAN ÇOCUK
HASTALARDA ETİYOLOJİK DAĞILIM ve
İZOLE MİKROSKOPİK HEMATÜRİDE UZUN DÖNEM
İZLEM SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. NURDAN ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AZİME SEVCAN BAKKALOĞLU EZGÜ**

**ANKARA
OCAK 2016**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hematüri	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Sınıflama	7
2.1.4. Patogenez.....	10
2.1.4.1. Glomerüler Hastalıkların Patogenezi	10
2.1.4.2. Non-glomerüler Obstrüktif Hastalıkların Patogenezi.....	13
2.1.5. Etiyoloji	14
2.1.6. Hematürlü Hastanın Tanısal Değerlendirilmesi.....	26
2.1.6.1. Tam İdrar Tahlili	27
2.1.6.2. İdrarın Mikroskopik Analizi.....	30
2.1.6.3. Böbrek Fonksiyonlarının Klinik Değerlendirilmesi:.....	32
2.1.6.4. Tanıda Yardımcı Diğer Laboratuvar Tetkikleri	33
2.1.6.5. Radyolojik Görüntüleme	36
2.1.7. Tedavi.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Hastalar ve Metod	43
3.2. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	48
4.1. Klinik Bulgular.....	48

4.2. Laboratuvar İncelemeleri:	52
4.2.1. İdrar İncelemesi:	52
4.2.2. Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolitler:	53
4.2.3. Metabolik İdrar Anormallikleri:	55
4.2.4. Proteinüri Tayini:	57
4.3. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri:	61
4.4. İmmünolojik Testler:	63
4.5. Diğer Testler ve İncelemeler:	65
4.6. Hematüri Bulgusuyla Başvuran Hastalarda Etiyolojik Dağılım	66
5.TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇLAR	92
7. KAYNAKLAR.....	95
8. ÖZET.....	117
9. SUMMARY	119
10. ÖZGEÇMİŞ.....	121

KISALTMALAR

ACE inhibitörü	:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörü
Ca	:	Kalsiyum
Na	:	Sodyum
K	:	Potasyum
P	:	Fosfor
BUN	:	Kan Üre Azotu
Cre	:	Kreatinin
ÜA	:	Ürik asit
PTH	:	Parathormon
ALP	:	Alkalen Fosfataz
Mg	:	Magnezyum
TİT	:	Tam İdrar Tahlili
İYE	:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
ARB	:	Anjiotensin Reseptör Blokeri
e GFR	:	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	:	Kronik Böbrek Yetmezliği
SDBY	:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
AGT	:	Alanin-Gliokzalat Aminotransferaz
HPRT	:	Hipoksantin-Guanin Fosforibozil Transferaz
PH-1	:	Primer hiperokzalüri tip 1
PH-2	:	Primer hiperokzalüri tip 2

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DMSA	: Dimerkaptosüksinik asit
DTPA	: Dietilentriamin pentaasetik asit
ESWL	: Extracorporeal shock wave lithotripsy
HIV	: Human immunodeficiency virus
USG	: Ultrasonografi
UPJ	: Uretero-pelvik junction
VCUG	: Voiding sistoureterogram
VUR	: Vesikoureteral reflü
MAG-3	: Mercaptoasetiltriglisin
IVP	: İntravenöz Pyelografi
TGF- β	: Transforming Growth Factor Beta
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
HT	: Hipertansiyon
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerulonefrit
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
HSP	: Henoch-Schönlein Purpurası
Prot/Kr	: Protein/Kreatinin Oranı
ASO	: Antistreptolizin O
APSGN	: Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit
ANA	: Anti-nükleer Antikor
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
WG	: Wegener Granulomatozu
PAN	: Poliarteritis Nodoza

ds-DNA	:	Çift zincirli deoksiribonükleik asit
ANCA	:	Anti nötrofil sitoplazmik antikor
IgA Nefriti	:	İmmünoglobulin A Nefriti
1,25 (OH) Vit D	:	D vitamini (1,25 hidroksi D vitamini)
AS	:	Alport sendromu
TIN	:	Tübülointerstisiyel nefrit
Tc 99m	:	Teknesyum 99m
FHHNC	:	Familyal Hipomagnezemik Hiperkalsüri ve Nefrokalsinozis

TABLolar DİZİNİ

Tablo1. Glomerüler ve Ekstraglomerüler Hematüri Nedenleri.....	9
Tablo 2. Çocuklarda İdrarda Solüt Atılımlarının Normal Değerleri.....	45
Tablo 3. Hastaların Hematüri Süresine Göre Dağılımı.....	49
Tablo 4. Ailede Böbrek Hastalığı Öyküsü.....	50
Tablo 5. Hastaların Patolojik Fizik İnceleme Bulguları ve Tanıları.....	51
Tablo 8. Hastaların Yaşa Göre Spot Kalsiyum/Kreatinin Değerlerine Göre Dağılımı.....	56
Tablo 9. Hematüriye Eşlik Eden Proteinürisi Olan Hastaların Proteinüri Düzeyi ve Tanıya Göre Dağılımı.....	58
Tablo 10. İleri Radyolojik İncelemeleri.....	63
Tablo 11. Nihai Tanı Gruplarına Göre Hastalarımızda Etiyolojik Dağılım, İzlem Süreleri ve Son GFR Değerleri.....	67
Tablo 12: Hastaların İlk - Son GFR Ortalama Değerleri :.....	74

1. GİRİŞ

Hematüri böbrek veya böbrek dışı nedenlere bağlı olarak idrarda mikroskopik düzeyde veya gözle görünür şekilde kan bulunmasıdır. Makroskopik (gross) hematüri olarak adlandırılan çıplak gözle idrarın kanlı olduğunun görüldüğü durumlarda, altta yatan neden genellikle bir dizi inceleme sonucu saptanır ve hastada tedavi ve izlem planı buna göre yapılır. Çocuklarda en sık glomerüler kaynaklı hematüri nedeni olarak görülen akut poststreptokoksik glomerülo nefritte makroskopik hematüriye eşlik eden hipertansiyon, ödem, oligüri gibi klinik bulgulara ek olarak görülen kompleman komponent 3'ün düşüklüğü tanıya yol göstericidir ve hastalığın uygun semptomatik tedavi sonrasında tekrarlamaksızın düzelmesi beklenir. Bir diğer açıdan tekrarlayan makroskopik hematüri atakları ilerleyici herediter bir böbrek hastalığı olan Alport sendromunun bulgusu olabilir. Eşlik eden diğer klinik bulgular (işitme azlığı, göz bulguları gibi), pozitif aile öyküsü ve renal biyopsi veya genetik testlerle kesin tanısı konabilen Alport sendromunda bilinen etkili bir tedavi bulunmamaktadır ve hastaların iyi klinik izleme son dönem böbrek yetmezliğine giriş süreçleri uzatılmaya çalışılır. Glomerüler hastalıklarda, böbreği tutan vaskülit ve kollajen doku hastalıklarında makroskopik hematüri olabildiği gibi, mikroskopik hematüri de görülebilir. Benzer şekilde glomerül dışı nedenlerle de hem makroskopik, hem mikroskopik düzeyde hematuride görülebilir. Bunlara örnek olarak böbrek ve mesane taşları makroskopik hematüri yapabileceği gibi altta yatan idiopatik hiperkalsiüri gibi metabolik nedene bağlı mikroskopik hematüriyle

karşılaşılabılır. İdiopatik hiperkalsiüri çocukluk yaş grubunda en sık mikroskopik hematüri nedenlerindedir.

Tüm bu örneklerden anlaşılabilceği gibi hematüri çocukluk çağında sık karşılaşılan, geniş bir yelpazede yer alan glomerüler veya ekstraglomerüler böbrek kaynaklı veya böbrek dışı kaynaklı pek çok nedene bağılı olarak görülebilecek bir bulgudur ve nedene göre araştırılması gereklidir. Bunların yanısıra, fizik inceleme ve laboratuvar testleriyle görüntüleme yöntemlerinde herhangi bir anormallik saptanmaksızın, sadece idrarda mikroskop altında eritrositlerin saptandığı, izole mikroskopik hematürili olgular da bulunmaktadır. Bu grup hastaların bir kısmında tüm incelemelere rağmen herhangi bir bozukluk saptanmamakta ve uzun dönem izlemlerinde de böbrek fonksiyon testlerinin iyi korunduğu, takipte herhangi bir hastalık çıkmadığı görülmektedir. Bu nedenle kaynakların da akılcı kullanılmasının sağlanması amacıyla izole mikroskopik hematürisi olan olgularda ileri incelemelerin ve invaziv tanısal girişimlerin ilk etapta yapılmaması, hastaların takibine önem verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca izole mikroskopik hematuri ile başvurup takipte ek klinik ve laboratuvar anormallikleri ortaya çıkarak glomerular hastalık tanısı alan çocuklar olabileceği de unutulmamalıdır (ince membran hastalığı, IgA nefropatisi, Alport sendromu vs).

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Polikliniği'ne 01.01.2005-31.12.2011 tarihleri arasında başvuran hematürili hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik özellikleri, etiyolojik dağılımları, izlemi ve tedavi planları ile son durumları

değerlendirilmiştir. Tüm dosyalardan hastaların başvuru şikayetleri, bulguları, yaşları, cinsiyetleri, hematüri tipleri, ortalama hematüri süreleri, ailede hematüri öyküsü, fizik muayene bulguları, hematüriye eşlik eden idrar bulguları, mikrobiyolojik ve biyokimyasal kan ve idrar testleri, görüntüleme yöntemleri ile böbrek biyopsisi ve genetik test sonuçları değerlendirilmiştir.

Herhangi bir hastalık tanısının konamadığı izole mikroskopik hematürisi olan olguların, uzun dönem izleminde idrar bulgularında (proteinüri, oligüri vs eklenip eklenmediği) ve glomerül filtrasyon hızında değişiklik olmadığı, ileri ve invaziv incelemelere gereksinim olmadan dikkatli izleme takip edilebilecekleri öngörülmektedir.

Aralık 2011 tarihinde başvuran hastaların da en az üç yıllık izlem sonuçlarına yer verilebilmesi amacıyla çalışmaya 31.12.2011 tarihinden sonra başvuran hastalar dahil edilmemiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematüri

2.1.1. Tanım

Hematüri böbrek ve üriner sistemle ilgili birçok hastalığın yaygın bir bulgusudur. Tanısı genellikle idrarın renginin değerlendirilmesi, idrar dipstiklerinin kullanımı veya idrar sedimentinin mikroskop altında incelenmesi temeline dayanır (1).

Mikroskopik hematüri renginde değişiklik olmayan idrarın mikroskopik incelemesinde 40'lık mikroskop objektifi altında (büyük büyütme alanı) en az beş eritrosit bulunması iken, kanlı görünüm çıplak gözle görülebilir olduğunda makroskopik hematüri olarak adlandırılır (2). 1000 ml idrara 1 ml kanın karışmasıyla idrarın rengi kırmızıya dönebilir (3).

Mikroskopik hematüri hastaların bir kısmında mikroskopik hematüriye eşlik eden klinik yakınmalar (dizüri, yan ağrısı, hipertansiyon, ödem, işitme veya görme bozukluğu vs) veya laboratuvar anormallikleri (hiperkalsiüri, proteinüri, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, düşük kompleman düzeyleri vs) bulunabilirken; asemptomatik veya izole mikroskopik hematüride eşlik eden herhangi bir klinik bulgu veya laboratuvar anormalliği olmayıp, mikroskopik hematüri uzun yıllar saptanan tek bozukluk olabilir.

İzole mikroskopik hematürili çocuklar enfeksiyon, hiperkalsiüri, ailesel hematüri, orak hücre hastalığı, akut glomerülonefrit (GN) ve yapısal anomaliler (polikistik böbrek hastalıkları, taşlar, obstrüksiyon, Wilms tümörü) gibi nedenler çeşitli tetkiklerle dışlandıktan sonra idrar analizi, kan basıncı ölçümü ve böbrek fonksiyon testlerinin uzun dönem takibiyle izleme alınır (4).

Çocuklarda kısa süreli asemptomatik izole mikroskopik hematürinin klinik açıdan önemi az olabilir. Okul çağı çocukları üzerinde yapılan çalışmalarda izole mikroskopik hematüri ile başvurup ilk incelemeler sonrasında altta yatan böbrek patolojisi düşündürecek bulguları olmayan çocuklarda başvuru sırasında kapsamlı bir inceleme yerine, aşamalı bir değerlendirmenin daha uygun olacağı öne sürülmektedir (5). Öncelikle idrarın eritrosit morfolojisi ve eritrosit silendirleri açısından mikroskopik incelemesi, idrar kültürü, proteinürinin eşlik edip etmediğinin değerlendirilmesi ve böbrek fonksiyon testlerinin istenmesi gerekmektedir (6). Bu testlerde anormallik olmayan hastalarda ilave incelemeler hastanın takibinde planlanabilir. Böbrek biyopsisine varan ileri invaziv incelemeler tedaviyi nadiren değiştirebilir. Bu nedenle dikkatle planlanmalı ve gerek olmayan durumlarda kaçınılmalıdır (6).

Asemptomatik izole mikroskopik hematürili hastaların uzun dönemde hiperkalsiüri açısından kalsiyum/kreatinin oranına bakılırken, aile bireylerinde hematüri saptanması veya böbrek hastalığı olması durumunda ince bazal membran hastalığı veya herediter nefritler açısından da değerlendirilir.

Bununla birlikte idrarda dismorfik eritrositlerin varlığında glomerüler hematüri düşünüleceğinden, hasta asemptomatik dahi olsa olgu titizlikle incelenmeli ve altta yatan böbrek hastalığı mutlaka ekarte edilmelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle glomerüler hematürinin böbrek hasarı gelişiminde önemli olduğunu göstermektedir (7). İdrar eritrositlerin mikroskop altında incelemesinde %30'dan fazla dismorfik eritrosit varlığı veya %5'den fazla akantosit varlığı glomerüler hematüri olasılığını düşündürür. Dismorfik şekilli eritrositler glomerüler filtrasyon membranında oluşan hasar sonrası fenestrasyonlardan geçerken veya nefronun değişik bölgelerinde oluşan yüksek ozmotik farka maruz kalarak uğradıkları mekanik travma sonucu oluşur. Glomerüler filtrasyon bariyerinden geçerken hasarlanan eritrositten hemoglobin (Hb) ve ilgili metabolitleri (hem, demir) salınır. Açığa çıkan Hb reaktif oksijen radikalleriyle birlikte oksidasyon, inflamasyon, fibrozis ve apoptozu uyararak renal hasara yol açar (7). Kliniği asemptomatik mikroskopik hematüriden, akut nefritik ve nefrotik sendroma kadar değişmektedir. Klinik bulgularla birlikte proteinüri miktarı, böbrek disfonksiyon varlığı ve derecesi altta yatan glomerüler hastalık ve böbrek hasarı hakkında bilgi verir. Nefritik sendromlu hastanın sonraki değerlendirmesinde ayırıcı tanı açısından streptokok enfeksiyonu için serolojik testler, kompleman düzeyleri (C3-C4), antinükleer antikor (ANA) ve antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) düzeyleri değerlendirilir. Renal biyopsi tanıyı desteklemek, renal hasarın yaygınlığını ve prognozu belirlemek açısından önemlidir (8).

Makroskopik hematüri nedeniyle başvuran hastalarda ilk değerlendirmede üretra ve perinenin irritasyonuna neden olabilecek travma öyküsü, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, idrar kalsiyum kreatinin oranı ve böbrek ve mesane ultrasonografisi gibi basit tarama testleri yeterliyken; altta yatan glomerüler hastalık, taş, tümör veya anatomik anormalliklerden şüphe edildiğinde çok ayrıntılı değerlendirme gerekebilir (3). Ayrıntılı inceleme sıklıkla mikroskopik ve makroskopik hematürinin birlikte görüldüğü ve hematüri yakınmasının uzun sürdüğü veya tekrarladığı hastalarda gereklidir (4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Mikroskopik hematüri sıklığı makroskopik hematüriden daha fazladır. Okul çağı çocuklarında mikroskopik hematüri prevalansı % 1-2 arasındadır (9).

Makroskopik hematüri ise erişkinlere göre çocuklarda daha yaygın bir şikayet olup (10), bir pediatri merkezinde yapılan çalışmada acil başvurularında 1.3/1000 oranında görüldüğü saptanmıştır (11,12).

2.1.3. Sınıflama

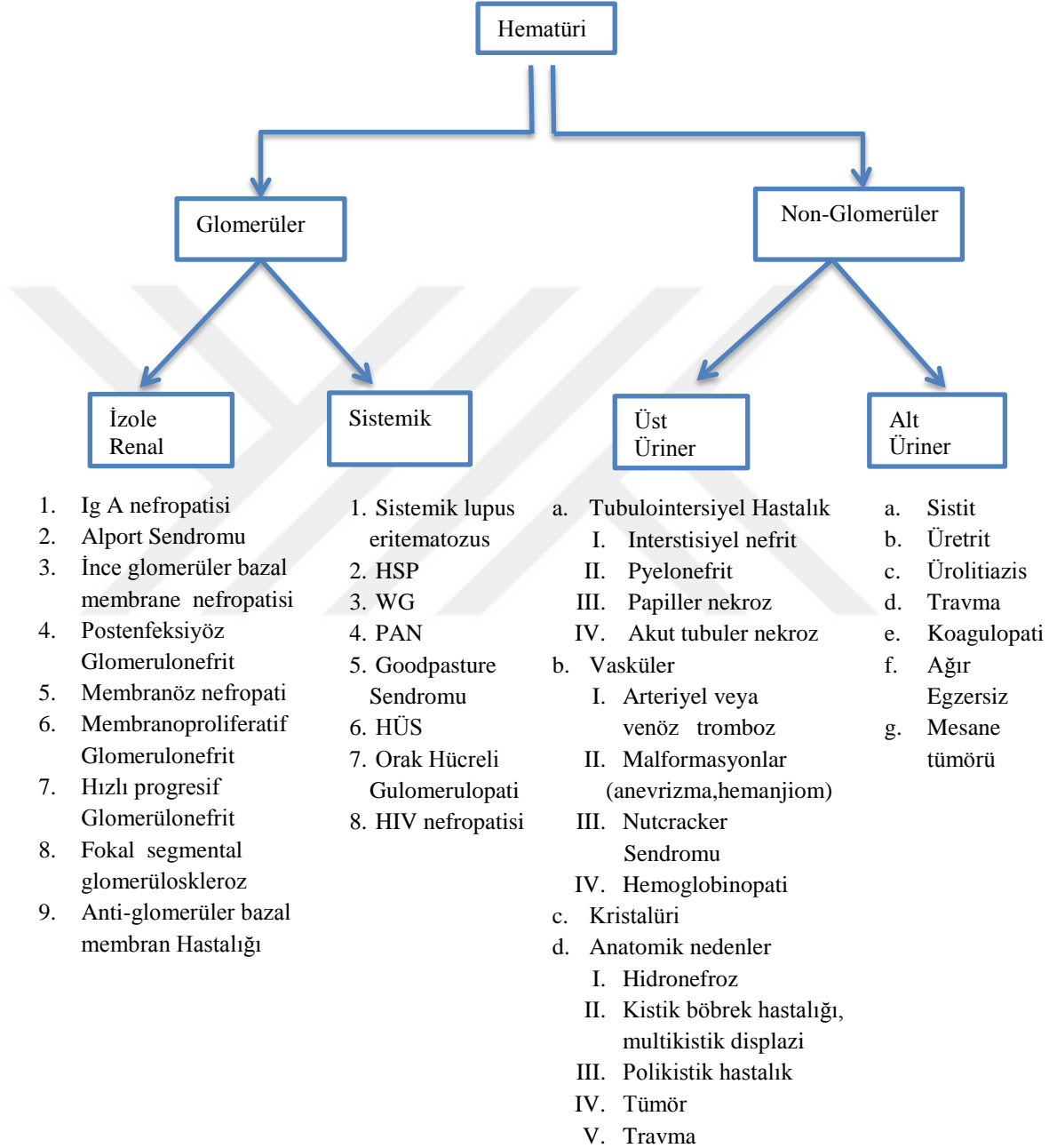
Hematürinin farklı pek çok nedeni olabilir ve üriner sistemin farklı bölgelerinden kaynaklanabilir (renal ve ekstrarenal kaynaklı). Renal kaynaklı

hematüriler de glomerüler ve non-glomerüler kaynaklı olabilir. Bunun yanısıra üriner sistem dışı sistemik nedenlerle de gelişebilir (Örn; kanama diyatezi).

Eritrositlerin morfolojisi hematürinin yerini belirlemek açısından önemlidir. Dismorfik eritrositler, eritrosit silendirleri ve proteinüri (>2+) mevcutsa glomerüler hastalık düşünülmeli, izomorfik eritrositlerin varlığında, silendir ve proteinüri yoksa non-glomerüler nedenler düşünülmelidir. Glomerüler hematüriye eşlik eden sistemik semptomlar (ateş, letarji, karın ağrısı, ödem, purpura, rash, artrit) veya non-glomerüler hematüriye eşlik eden üriner semptomlar (dizüri, kolik ağrı, sık idrara çıkma, altını ıslatma) hematüri etiyojisini aydınlatmada yardımcı olabilir.

Etiyolojik nedenlere ve hematürinin kaynaklandığı vücut bölgesine göre yapılan bir sınıflandırma Tablo 1' de verilmiştir (13).

Tablo1. Glomerüler ve ekstraglomerüler hematüri nedenleri



HÜS: Hemolitik üremik sendrom, HSP: Henoch-Schönlein purpurası, WG: Wegener Granulomatozis, PAN: Poliarteritis Nodoza, Ig A nefropatisi: İmmünglobulin A nefropatisi, HIV nefropatisi: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü nefropatisi, anti-GBM: Anti-glomerüler bazal membran hastalığı

2.1.4. Patogenez

2.1.4.1. Glomerüler hastalıkların patogenezi

Glomerüler hematüri; genetik, immünolojik, perfüzyon veya koagülasyon sistemiyle ilişkili hastalıklar nedeniyle gelişir (14). Bu hastalıklar glomerüler filtrasyon bariyerinin çeşitli komponentlerinde hasara ve fonksiyon kaybına yol açarak kapillerlerden süzülen eritrositlerin düzensiz kontür ve şekille bowman kapsülüne ve idrara çıkmasına neden olur (7).

Öncelikli olarak hematüri ile seyreden genetik renal hastalıklara örnek olarak; glomerül bazal membranının temel yapısını oluşturan tip IV kollajen alfa zincirlerindeki genetik defekt nedeniyle gelişen Alport sendromu verilebilir (15). Yoğun proteinüriye eşlik edebilecek mikroskopik hematüri podosit proteinlerinin bozuk sentezlenmesi sonucu gelişen genetik geçişli nefrotik sendrom formlarında görülebilir.

Glomerülde immünolojik hasarlanma birçok hastalık için genel bir terimdir ve glomerüler kapillerlerin inflamasyonu ile karakterizedir (14). Bu grup hastalıkların bir kısmında immün hasarlanma ile kompleman aktivasyon yolları çalışır. Kompleman yolağının anormal aktivasyonu ve C4 ve/veya C3 depolanmasıyla seyreden ve glomerülde fagositlerin kemotaksisi, opsonizasyonu ve hücre yıkımıyla sonuçlanan inflamatuvar olaylarda hematüri beklenen bir bulgudur.

Antijen-antikor immünkomplekslerinin aktive ettiği klasik yol, ya da polisakkaridler ve endotoksin ile aktive edilen alternatif veya properdin yolu kompleman sisteminin iki temel yoludur. Bu iki yol C₃ te kesişir ve bu noktadan sonra ortak yola girerek hücre zarının parçalanmasına neden olur.

Kompleman sisteminin asıl yıkıcı ürünleri C₃ aktivasyonundan sonraki basamaklarda üretilir. Anafilotoksinlerle vasküler duvarda bulunan kontraktıl proteinler stimüle edilerek vasküler geçirgenlik artar. C_{5a} gibi kemotaktik faktörler nötrofiller ve makrofajları kompleman aktivasyon alanına çağırarak immünolojik hasarı artırır.

Glomerülün immünolojik hasarının belirlenmesi için glomerülde depolanan kompleman ve immünglobulinlerin (Ig) tespiti (akut glomerülonefrit, HSP nefriti, lupus nefriti vb), serum kompleman düzeyinin belirlenmesi (akut glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit, lupus nefriti vb) veya otoantikor varlığının saptanması (lupus nefriti, anti-GBM nefriti, vb) gereklidir. Glomerülleri tutan ve hematüriye neden olan bazı hastalıklar ise pauci immün olarak adlandırılır. Bu hastalık gruplarında herhangi bir Ig veya kompleman depolanması söz konusu olmayıp (mikroskopik polianjiitis, granuloz polianjiitis, vb), serumda otoantikorlar saptanır. Ayrıca herediter nefritlerde, anti-GBM nefritinde, sistemik tutulumun olduğu ANCA ilişkili vaskülitlerde ve Goodpasture sendromunda kompleman düzeyi normaldir.

İmmünolojik hasarın iki ana mekanizması vardır. İlki dolaşımdaki antijen antikor immünkomplekslerinin glomerül içinde depolanmasıdır. İkincisi ise

glomerülün normal komponenti olan lokal antijenlerle (tip 4 kollajen) dolaşımdaki antikorların etkileşimi ya da dolaşımdan gelerek glomerülde depolanmış antijenlere karşı antikor oluşmasıdır (14).

İmmünkompleks aracılı hastalıklarda antikor, dolaşımda bulunan ve genellikle böbrekle ilişkili olmayan antijenlere karşı üretilir ve antijenle birleşerek immünkompleksi meydana getirir. İmmünkompleksler GBM'de (glomerüler bazal membran) birikir ve kompleman sistemini aktive ederek immünolojik hasarlanmaya yol açar (13).

Glomerüler yumakta oluşan hasarın gelişiminde oluşan immün komplekslerin konsantrasyonu, yükü, büyüklüğü ve/veya glomerül içindeki yerleşimi, (mezenjiyumda depolanma, subepitelyal depolanma), hidrodinamik kuvvetler ve çeşitli kimyasal mediatörler (anjiotensin II, prostaglandinler) etkilidir. İmmünglobülin ve kompleman depolanması immünfloresan mikroskopi ile görüntülenebilmekle beraber, elektron mikroskopik çalışmalar ile ayrıntılar (depolanma, lokalizasyonu) görüntülenebilir.

Endotelial hücre hasarlanmasından sonra trombojenik subendotelial tabakanın ortaya çıkmasıyla koagülasyon sistemi (bu şekilde pıhtılaşma kaskadını başlatır) direkt aktive olur ya da kompleman aktivasyonundan sonra dolaylı aktive olabilir (14). Sonuç olarak, fibrin, glomerüler kapillerlerin içinde depolanır. Koagülasyon kaskadının aktivasyonu, kinin sistemini aktive ederek kemotaktik ve anaflatoksin benzeri faktörler üretir, bu da dismorfik eritrositin glomerüler filtrasyon bariyerinden geçişini kolaylaştırır (14).

2.1.4.2. Non-glomerüler obstrüktif hastalıkların patogenezi

Yetersiz idrar drenajına neden olan obstrüksiyon uygun zamanda düzeltilmezse fonksiyonel böbrek gelişiminin potansiyelini sınırlandırır (16). Gelişmekte olan böbrek, idrar akımındaki tıkanıklıkların neden olduğu hasara daha fazla yatkındır (17).

Kronik obstrüksiyona neden olan hastalıklar, mikrovasküler yapı ve renal interstisiumda, hatta glomerüllerden toplayıcı sisteme kadar nefronun tüm komponentlerinin maturasyonunu geciktirir. Obstrüksiyon sonucunda, renin anjiotensin sistemi tarafından ciddi renal vazokonstrüksiyon oluşur ve bu durum major hemodinamik değişikliklere neden olur. Renin anjiotensin sistemi, gelişmesini sürdüren böbrekte, erişkin böbrekle karşılaştırıldığında oldukça aktiftir (18,19). Renal vazokonstrüksiyon, prostaglandinler ve nitrik oksit gibi endojen vazodilatörler ile dengelenmeye çalışılsa da, net denge vazokonstrüksiyon lehinedir (20,21). Afferent arteriollerde renin üretiminde artma ve renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu ile indüklenen moleküllerde artış vardır. Fibrojenik sitokin büyüme faktörü beta 1 ($TGF-\beta_1$) bu moleküllerden biridir (22). Kronik ciddi obstrüksiyona neden olan hastalıkların en önemli sonuçları tübüler atrofi ve interstisiyel fibrozis gelişimidir. Bu iki olay sonucunda renal büyüme belirgin şekilde bozulur. Apoptozis veya programlı hücre ölümü ile tübüler epitelyal hücrelerde gelişen progresif yıkım tübüler atrofiye neden olur (23,26).

Tübüler apoptozise neden olan stimülasyon dilate tübüler epitel hücrelerin mekanik gerilmesinin yanında değişmiş gen ekspresyonunu da içerir (24,25).

Epidermal büyüme faktörünün renal tübüllerden salınımı azalırken, TGF- β 1 (proapoptik faktör) salınımı artar (24). Aktive olmuş makrofajlar ve bunların ürünleri tübüler apoptozisle birlikte progresif interstisyel fibrozise yol açabilirler. (27). İnterstisyel fibroblastların α -düz kas aktin eksprese eden ve ek olarak fibrojenik moleküller salgılayan miyofibroblastlara dönüşümü olabilmektedir. Nihai olarak tübüler hücrelerin mekanik olarak gerilmesi ve büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin lokal üretimindeki değişiklikler ile renal tübüler epitelyal hücrelerin mezenkimal karakter kazanmasıdır (28,29). Epitel yapıdan mezenşimal dönüşüme uğrayan tübüler hücreler, interstisyel fibrozis progresyonunda rol oynayan fibroblastlara dönüşür (30).

Nefron maturasyonu sırasında gelişen obstrüksiyon böbrekte nefron sayısında kalıcı azalmaya neden olur (31). Renal kitledeki herhangi bir kayıp diğer böbrekte kompensatuar büyümeye neden olur (32).

2.1.5. Etiyoloji

Hematüri nedenleri üst üriner sistem ve alt üriner sistem hastalıkları olarak iki ana başlık altında incelenebilir.

Üst üriner sistem hematürileri nefron yapısı içindeki glomerül, renal tübül ve toplayıcı kanallar ile interstisiumu kapsayan hastalıklardan kaynaklanır. Alt üriner sistem kaynaklı hematüriler ise pelvikaliksial yapı, ureterler, mesane ve uretradan kaynaklanır.

Üst üriner sistemdeki glomerüler hematürilerde idrar kahverengi, kola veya çay rengi olarak görülür, idrar çubuğu ile > 150 mg/dl proteinüri ve idrar mikroskopisinde eritrosit silendireleri veya deforme eritrositler saptanır. Kliniğe hipertansiyon ve ödem eşlik edebilir.

Glomerüler hematüri, yüzde/yaygın ödem, hipertansiyon ve oligüri akut nefritik sendromu düşündürür. Bunun en sık nedeni poststreptokoksik glomerülonefrit, daha sonra da Henoch-Schönlein Purpura nefriti, lupus nefriti, renal tutulumu olan vaskülitler (mikroskopik poliarteritis nodosa, Good-Pasture sendromu, Wegener granuloatozu), hemolitik üremik sendromdur.

Birçok farklı glomerülonefrit glomerüler hematüriye neden olabilir. Kuzey Amerika pediatrik renal transplant kooperatif çalışma grubu 2004 yılı raporuna göre kronik böbrek hastalığı nedenlerinin %8'ini glomerülonefritler oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise periton diyalizi uygulanan 506 çocuk hastanın primer böbrek hastalığının %22 oranında primer glomerülonefritler olduğu görülmüş, sekonder glomerülonefritler de eklendiğinde bu oranın %30'a yaklaştığı rapor edilmiştir (33). Bu nedenle glomerüler hematüri önemsenmeli, bu hastalarda incelemeler ve tedavi hızlandırılmalıdır.

Akut postenfeksiyöz glomerülonefrit (AGN) herhangi bir yaş grubunda görülmekle birlikte en sık 2-15 yaş arasında görülür (34). Makroskopik hematüri hastaların %30'unda oluşurken mikroskobik hematüri hemen hemen tüm hastalarda mevcuttur.

AGN sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılık gösterir. Gelişmiş hayat standartlarıyla birlikte batı ülkelerinde son elli yılda insidansı oldukça düşmüştür. Fakat dünyanın pek çok coğrafik bölgesinde AGN halen önemli bir sağlık sorunudur (34,35,36). Glomerüler hematürisi olan hastalarda AGN tanısını ekarte etmek için C₃, ASO (Antistreptolizin O) ve Anti-DNAse B titresi gibi testler yapılmalıdır.

Tanıda C₃ düşüklüğü önemlidir. Bazı AGN'lerde C₃ seviyesi 2 haftadan kısa sürede normale dönebilirken, genellikle 8 haftada normale döner. Sekiz haftadan uzun süren C₃ düşüklüğü varsa, SLE nefriti veya MPGN (membranoproliferatif glomerulonefrit) gibi diğer hastalıklar düşünülmelidir. Akut poststreptokoksik glomerülonefrit (APSGN) hastalarının %15'inde C₃ düşüklüğü olmayabilir (37). C₄ seviyeleri ise genellikle normaldir, bazı olgularda hafifçe düşebilir (38). Pozitif streptokoksik antikor titreleri yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu desteklemekle birlikte, glomerülonefrit varlığını teyit etmez. APSGN'ye yol açan cilt enfeksiyonlarında anti-DNAz B antikor titreleri, antistreptozilin O (ASO) titrelerinin yükselmediği olgularda yüksek bulunabilir (39). AGN'nin son dönem böbrek hastalığına ilerlemesi nadir de olsa görülebilir (40,41).

Hematüri bulgusu veren hipokomplementemik glomerülo nefritler çocuklarda AGN dışında MPGN, lupus nefriti ve kronik enfeksiyonla (Hepatit B ve C, HIV, enfektif endokardit ve şant nefriti) ilişkili glomerülo nefritlerdir.

MPGN hastaların %20-30'unda akut nefritik sendrom olarak başlarken, vakaların %30-50'sinde nefrotik sendromla karşımıza gelir. Vakaların %20-40'ında ise idrar tetkiğinde proteinüri ve hematüri saptanmasıyla tanı alır. C3 nefritik faktör, C3 aktivasyonunun devam etmesini sağlayan bir otoantikordur. En sık tip 2 MPGN'de görülür, sıklıkla idiopatiktir. Histopatolojik olarak immünkompleks depolanması veya glomerüler bazal membranda mezengiyal hücre sitoplazmasının interpozisyonu sonucu gelişen GBM'de ayrılma benzeri görüntü, GBM'de kalınlaşma ve glomerüler yumakta tipik lobüler görünüm yapan mezengiyal hücre artımı ve lökosit göçü sonucu gelişen hipersellülerite MPGN tanısının konmasını sağlar.

Yine hematüri bulgusu olan hızlı ilerleyen glomerülo nefrit (RPGN) veya kresentik glomerülo nefrit, böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ve uygun biyopsi örneğinde glomerüllerin en az %50'sini etkileyen kresent oluşumunun bulunmasıyla karakterize klinikopatolojik bir durumdur (42,43). RPGN adolesanları daha çok etkilenmekle beraber, infantlar da dahil daha küçük çocuklarda da görülebilir (44,45). RPGN düşünülen hastalara böbrek biyopsisi yapılmalı ve acil olarak immün supresif tedaviye başlanmalıdır. Bu sayede erken dönemdeki sellüler kresentlerin fibröz kresente dönüşümü ve kronik böbrek hastalığı sürecine geçiş engellenebilir.

İmmunglobulin A nefropatisi (IgA Nefropatisi) çocuklarda en sık görülen kronik glomerülo nefrittir (46). Gastroenterit veya üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra 1-3 gün içinde hematüri gelişir. IgA nefriti çoğunlukla rekürren makroskopik, ağrısız hematürinin görüldüğü ve takipte izole mikroskopik hematüri ve proteinüriyle devam edebilen bir hastalıktır.

Son sınıflamada Ig A vaskülit olarak adlandırılan Henoch Schönlein purpurası ise nefritin en sık kronik bulgu olduğu, çocukluk çağında en sık görülen vaskülitir (47).

IgA nefropatisinde ve HSP'de görülen temel patofizyolojik mekanizma Ig A1'in birleşim bölgesinde galaktoz eksikliği olmasıdır (48,49).

HSP nefritinde ve IgA nefropatisinde glomerüller mezangiumda tipik IgA depolanması mevcuttur. Her iki hastalıkta serum C₃-C₄ düzeyleri normaldir (46,50,51).

Serum IgA değeri belirgin olarak yükselse de tanısal değeri çok düşüktür (51,53). IgA nefropatisinde tanıyı koymak için tek yol böbrek biyopsisidir. Işık mikroskopisinde fokal segmental hipersellülerite ve mezengial matrikste genişleme, immünfloresan mikroskopide mezengial IgA depolanması ve elektron mikroskopisinde ise mezengial yoğun depozitler görülebilir. Ciddi proteinüri gelişmeyen, kendini sınırlayan, tekrarlayıcı makroskopik hematürisi olan hastaların uzun dönem prognozu iyidir.

Hematüri etiyolojisinde yer alan herediter nefritlerden olan Alport

sendromu (AS), sensorinöral işitme kaybıyla birlikte olan ailevi, ilerleyici hematürik nefropati ve glomerüler bazal membranda yapısal değişikliklerle karakterize kalıtsal bir glomerüler hastalıktır (54). Alport sendromu, glomerüler bazal membran ve diğer dokulardaki tip 4 kollajen sentezindeki defektten kaynaklanır. Alport sendromu X'e bağlı, otozomal resesif (OR) veya otozomal dominant (OD) formları ile genetik heterojenite gösterir. Alport sendromlu hastaların yaklaşık %85'i X'e bağlı kalıtsal geçiş gösterir. COL4A5 genindeki mutasyona bağlı olarak alfa 5 (tip 4 kollajen) zincirinde defekt oluşur. Alfa 5 zinciri distal tubuler bazal membran ve Bowman kapsülünde eksprese olurken, glomerüler bazal membranda eksprese olmaz. Bu hastalarda derideki tip 4 kollajenler normaldir. Otozomal resesif formları hastaların yaklaşık %15'inde gözlenir, otozomal dominant formu ise çok nadir görülür. Bu hastalardaki mutasyonlar COL4A3 veya COL4A4 genlerinde görülür. Alfa 3 ve alfa 4 zincirleri glomerüler bazal membranda, tubuler bazal membranda ve Bowman kapsülünde eksprese olmaz. Fakat kız hastalarda özellikle GBM'da bu zincirlerin ekspresyonu genellikle düzensizdir.

X-linked Alport sendromlu kadın hastalarda COL4A5 genindeki mutasyon değişik klinik bulgulara neden olabilir. Bu durum lyonizasyonla açıklanabilir. Sadece bir mutasyonlu X kromozomunun aktif olduğu yaklaşık %50 hücre hastalığı yansıtırken, sağlıklı X kromozomunu taşıyan %50 hücrede hastalık görülmemesi nedeniyle, etkilenen erkek hastalardan daha hafif bir klinikle kendini gösterecektir (55).

Alport sendromunun (AS) ışık mikroskopisinde tespit edilen hiçbir özgül bulgusu yoktur ve küçük çocuklarda sıklıkla renal biyopsi normaldir. Elektron mikroskopisinde gözlenen karakteristik lezyon GBM'nin irregüler kalınlaşması, lamina densadaki yarılmalar ve mikrogranülasyondur. Çocuklarda GBM'nin kalınlaşması sıklıkla segmentaldir. Bu özgül lezyonlar AS'lu bazı hastalarda olmayabilir ve GBM üniform olarak ince görülebilir.

Alport sendromundaki sensörinöral işitme kaybı en sık rastlanan böbrek dışı bulgudur (56). Doğumda mevcut değildir ve 15 yaşına kadar kızların %18'i, erkeklerin %85'inde odyometrik inceleme ile gösterebilir. İşitme kaybı ilerleyicidir ve konuşma frekanslarını etkiler. Klinik olarak belirgin işitme kaybı geç çocukluk çağı ve ergenlik döneminde mevcuttur. İşitme kaybındaki ilerleme böbrek hastalığının ilerlemesine paralellik gösterir ve her zaman ciddi böbrek hastalığı varlığında mevcuttur.

Oküler lezyonlar X'e bağlı ve otozomal resesif formda gözlenir. Anterior lentikonus, ön kamarada lensin konikal şekilde dışarıya doğru çıkması olup, progresif olarak ilerler ve Alport sendromu için patognomoniktir (57). Lentikonusa lenste opasiteler ve görme berraklığında azalma, retinal lezyonlar, maküla çevresinde pigmentasyon eşlik edebilir.

Alport sendromu insidansı genel populasyonda bilinmemesine rağmen son dönem böbrek yetmezliği olan çocuk hastalarda %3 olarak belirlenmiştir (58).

Hereditör nefropatilerden bir başka hastalık benign familial hematüri veya ince bazal membran hastalığıdır. Otozomal dominant geçişli bir ailevi bozukluktur. Asemptomatik mikroskobik hematüri ve bazen makroskopik

hematüri epizodları ile karakterizedir. Renal biyopside GBM'de difüz incelmeye gözlenir. Klinikte hastalarda renal fonksiyonlar genellikle normal kalır. Hastaların büyük bir kısmında uzun süreli prognoz mükemmel olmasına rağmen, nadiren bazı olgularda proteinüri ve histolojik olarak FSGS (fokal segmental glomerüloskleroz) gelişimiyle birlikte böbrek yetmezliğine gidiş bildirilmiştir (59).

Glomerüller nedenlerin yanısıra ekstraglomerüler renal yapılardan (tübüler sistem, interstisyum) kaynaklanan hematüriler de oldukça sık karşılaşılan etyolojik nedenlerdir. Renal tübüller ve toplayıcı kanallardan kaynaklanan hematürilerde idrarda eritrositlere ek olarak, lökosit ve renal tübüler epitel hücre silindirleri bulunur. Taze kanamada idrar rengi kırmızı görünümündedir, bazen pıhtı bulunabilir. Parlak ve kırmızı renkli idrar, işemenin belli bir anında olan hematüri olması ve idrarda kan pıhtısı bulunması glomerül dışı hematüriyi işaret eder. Bu durumda tümör, hidronefroz ve taş hastalığı düşünülüp ultrasonografi ile ayırt edilmelidir. İşemenin başında olan hematüri üretral nedenleri, sonunda olan ise mesane kökenli hematüriyi (terminal hematüriyi) düşündürür.

Renal toplayıcı sistem (kaliksler, pelvis renalis, üreterler) ve alt üriner sistem (mesane, üretra) kaynaklı hematürilerde üriner sistem taş hastalığı oldukça önemli bir etkidir. Son yıllarda çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda 18 yaş altı nefrolitiazis insidansı %0,18 olarak saptanmıştır (60). Ürolitiazisli çocuklarda pozitif aile öyküsü %22 ile %75 arasında saptanmıştır (61,62).

Çocuklardaki ürolitiazis etiyolojisi tam olarak belirlenememiş olup, altta

yatan metabolik risk faktörü taşıyan pediatrik nefrolitiazis hasta yüzdesi büyük değişkenlik göstermekte, %33 ile % 93 arasında değişmektedir (63). Saptanan taşların %70-88'ini kalsiyum oksalat taşları oluşturur (64,65). Çocuklarda metabolik anormallikler sonucu oluşan taşların yüksek oranda nüks ettiği ve medikal bir tedavi protokolü izlenmez ise nüks oranının %50'ye kadar çıkabileceği bildirilmiştir.

Mayo Clinic'de yapılmış bir vaka serisinde, 1965 ve 1987 yılları arasında nefrolitiazis ile takipli 221 çocuk hastanın yaklaşık yarısında (n = 115), sırasıyla hiperkalsiüri, hiperokzalüri, hiperürükozüri ve hipositratri gibi alta yatan metabolik anormallikler saptanmıştır (65).

Hiperkalsiüri çocuklarda non-glomerüler mikrohematürinin yaygın bir sebebidir ve sağlıklı çocukların %4'ünde görülür (66). Yapılan bir çalışmada izole mikroskopik hematürili çocukların %40'ında saptanmıştır (67). Uygulanan tarama testi, rastgele alınan idrar örneğinde idrar kalsiyum/kreatinin oranının hesaplanmasıdır. Genel olarak sabah açlıkta alınan örnekte idrar kalsiyum /kreatinin oranının 0,2 mg/mg'in üzerinde olması idrar kalsiyum atılımının arttığını gösterir. Ancak spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı yaş gruplarına göre değişir. Küçük bebeklerde daha yüksek atılım söz konusu olup, süt çocuklarında bu oran 0,8 mg/mg'a kadar çıkabilir, beş yaşından sonrası için sınır 0,2 mg/mg olarak kabul edilir (68). Tarama testi pozitifse 24 saatlik idrar örneğindeki kalsiyum atılımına bakılır. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı her yaş için >4mg/kg/gün ise anormal kabul edilir. Kalsiyum metabolizmasında görev alan

böbrek, barsak ve kemikte, çeşitli patofizyolojik mekanizmaların kombinasyonu sonucu transport sisteminin etkilenmesiyle idiopatik hiperkalsiüri oluşabilir. İdiopatik hiperkalsiüri dışında nedenlerle de idrarda kalsiyum atılımı artabilir. D vitamini reseptörü, çözünür adenilat siklaz, kalsiyum duyarlı reseptör, claudin-16 genleri mutasyonları idrarda kalsiyum atılımının artmasına neden olan hastalıklara neden olurlar (69). Ayrıca hiperkalsemik hiperkalsiüri; hiperparatiroidizm, immobilizasyon, hipo ve hipertiroidizm, adrenokortikosteroid fazlalığı, adrenal yetmezlik, osteolitik metastazlar, çocukluk çağının idiopatik hiperkalsemisi, D hipervitainozu, süt alkali sendromu, Williams sendromu ve nadiren kalsiyum duyarlı reseptör mutasyonlarında görülebilir (66).

.Metabolik faktörlerin taş oluşumunu indüklemesinde belirlenen iki temel mekanizma aşağıda açıklanmıştır (71) :

- Çözünen madde fazlalığı : Renal atılımın artması ve / veya düşük idrar volümü; kalsiyum, oksalat, ürik asit, sistinin idrarda konsantrasyonunu arttırarak aşırı solüt yüküne neden olur. Artan idrar solüt yükü ise çökerek taş içinde biriken kristal oluşumunu indükler.

- Taş oluşum inhibitörlerinin seviyelerinin azalması : Üriner sistem taş oluşumunun doğal inhibitörleri sitrat, magnezyum ve pirofosfattır. Bu inhibitörlerin düşük seviyeleri özellikle hipositratürüli yetişkinler ve çocuklarda nefrolitiazis ile ilişkilidir.

Hastaların çoğunda bir veya daha fazla metabolik risk faktörü mevcuttur. Hastaya uygun tedavinin verilebilmesi için üriner sistem taş hastalığıyla başvuran her çocukta metabolik hiperkalsiüri yanısıra diğer risk faktörleri (hiperoksalüri, hipositratüri) de değerlendirilmelidir.

Hiperoksalüri kalsiyum taşlarının oluşumunda önemli bir diğer metabolik risk faktörüdür. Hiperoksalüride önemli ölçüde kalsiyum oksalat kristallerinin birikimi görülür. Oksalat; çay, kahve ve ıspanakta yüksek konsantrasyonda bulunur. Primer hiperokzalüri (PH) nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır.

PH tip 1'de karaciğerde bulunan pridoksin bağımlı alanin glioksilat aminotransferaz (AGT) enzim eksikliği sonucu hastalarda oksalat ve glikolat atılımı artar. PH tip 2 glioksilat redüktaz/hidroksipirüvat redüktaz (GRHPR) enzimini kodlayan gendeki mutasyon sonucu idrarda l-gliserat ve oxalat atılımı artar. PH tip 1'de çok daha belirgin olmak üzere, her iki durum da hiperoksalüri, ürolitiazis, nefrokalsinozis, böbrek hasarı ile sonuçlanır. Ancak PH tip 1'de sistemik oksalat birikimi çok daha belirgin ve progresiftir ve defektif enzim karaciğer kaynaklı olduğundan son dönem böbrek yetmezliği geliştiğinde tek başına böbrek nakli yeterli olmayıp, öncesinde veya eş zamanlı olarak karaciğer nakli de gereklidir. Tedavi almayan hastalarda 20 yaşına kadar böbrek yetmezliğine bağlı ölüm gerçekleşir (72,73).

Sekonder hiperoksalüri daha yaygın bir durumdur. Oksalatın ya da oksalat oluşumunu arttıran vitamin C'nin fazla alımı veya intestinal malabsorpsiyon ve pridoksin eksikliğinden oluşur.

Enterik hiperoksalüri; inflamatuvar bağırsak hastalıkları, pankreatik yetmezlik, safra yolları hastalıkları ve gastrointestinal malabsorpsiyonlarında görülür. Atılımı artan sindirilmemiş yağ asitlerinin, lümeninde bulunan kalsiyuma bağlanarak feçesle atılan safra tuzlarını oluşturmasıyla, bağlanmamış oksalatın absorpsiyonunun artması nedeniyle gelişir.

Hipositratüri üriner sistem taş hastalığı gelişiminde bir diğer metabolik risk faktörüdür. İdrarda sitrat atılımının azalmasıyla kalsiyum taşı oluşumunun inhibitörü azalır. Sitrat kalsiyumla kompleks oluşturarak, idrarda kalsiyum çözünürlüğünü arttırarak kalsiyumun oksalat ve fosfatla bileşimini ve birikimini engeller. Hipositratüri idiyopatik olabileceği gibi renal tübüler asidoz, kronik ishal ve intestinal malabsorpsiyon gibi durumlarda da oluşabilir (74).

Sistemik asidozda ve hipokalemide yetersiz sitrat sentezi ve artmış reabsorpsiyona bağlı olarak hipositratüri gelişir ve kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunu indükler.

Üriner sistem enfeksiyonları hematürinin bir diğer önemli nedenidir. Makroskopik hematürili çocukların %25'inde üriner sistem enfeksiyonu bildirilmiştir. Enfeksiyon genelde idrar kesesine sınırlanmış, kan parlak kırmızı kahverengi arasında ve pıhtılıdır. Vezikoureteral reflü (VUR), üriner ostrüksiyon, mesane divertikülü gibi anatomik idrar yolu anomalisi olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) tekrarlayabilir (75). Bu çocuklarda, özellikle yüksek dereceli reflüsü ve mesane bağırsak disfonksiyonu olan çocuklarda İYE'den korunmak için uzun süreli koruyucu antibiyotik tedavisi kabul gören bir tedavidir.

Yayınlanmış verilere göre VUR prevalansı yaşla birlikte azalır ve özellikle grade 3 ve daha düşük reflülerde çocukların yaklaşık %50-60'ında takip eden iki yıl içinde kendiliğinden düzelme şansı vardır (76,77).

Aseptomatik izole mikroskopik hematürili çocuklarda sıklıkla karşılaşılan bir sorundur ve ileri inceleme gerektirip gerektirmediği tartışma konusudur. İki haftalık zaman periodları arasında en az üç idrar analizinde mikroskopik hematüri görülürse kalıcı olarak kabul edilip araştırılması gereklidir (78,79,80). Bir iki hafta aralarla yapılacak kontrollerde özellik saptanmadıkça ileri inceleme yapılması gerekmediği yönünde görüşler vardır.

Aseptomatik mikroskopik hematüri nadiren gizli bir böbrek hastalığı nedeni olabilir. Gizli bir glomerüler hastalığın göstergesi olan mikroskopik hematüriye izlemde hipertansiyon ve proteinüri gibi anlamlı klinik bulgular eşlik eder. Yıllık takiplerinde idrar analizi ve kan basıncı ölçümü önerilir (81).

2.1.6. Hematürili Hastanın Tanısal Değerlendirilmesi

Hematürinin araştırılması için gereken ileri incelemelerden önce ayrıntılı bir hikaye, özgeçmiş, aile öyküsü, fizik muayene ve idrar sedimentinin mikroskopik değerlendirilmesi gerekmektedir (6).

Hastanın öyküsünden egzersiz, menstruasyon, travma, ilaç alımı, yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu/impetigo, dizüri, idrar

kaçırma, karın ağrısı, artralji, miyalji hematürinin etiyolojisini belirlemede yararlanılacak ipuçlarıdır. Geçmişe ait taş düşürme öyküsü ve ailede hematüri, hipertansiyon, işitme kaybı, koagulopati, taş hastalığı ve kronik böbrek hastalığı varlığının sorgulanması gerekir.

Fizik muayenede artrit, purpura HSP VE SLE'yi, hipertansiyon ve ödem nefritik sendromu, kostovertebral açılı hassasiyeti taş hastalığını, ateş idrar yolu enfeksiyonunu, böğürde kitle hidronefroz, renal ven trombozu ve tümörü düşüdürebilir.

2.1.6.1. Tam idrar tahlili

İdrar incelemesi, böbrek hastalığından şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde en yararlı işlemlerden biridir (82). İdrarın dipstiklerle (idrar çubuğu) değerlendirilmesi analizini kolaylaştırmıştır. Ancak uygunsuz koşullarda tutulduğunda ya da kullanım tarihi geçmiş idrar çubukları ile yanlış pozitif sonuç ya da yanlış negatif sonuç alınabileceği akılda tutulmalıdır.

İdrar rengi birçok böbrek ya da böbrek dışı kaynaklı hastalık hakkında ipucu verebilir. İdrar renginin kırmızı olması hematüri, hemoglobinüri ve myoglobinüri varlığında görülebilir. Eritrositler sadece hematürik hastalarda bulunur. İdrar çubuğunda kan reaksiyonu pozitif olup, idrar sedimentinde eritrosit görülmediğinde hemoglobinüri/myoglobinüri düşünülmelidir. Mesane ve alt toplayıcı sistem kaynaklı kanamalarda idrar rengi pembe ya da kırmızı iken,

glomerüler kanamada idrar rengi paslı kahverengi (kola veya çay rengi) olur. Kırmızı idrar porfiride veya pancar, bazı gıda boyaları ve bazı ilaçların kullanımında görülebilir.

Dipstikler idrarda hemoglobin varlığını değerlendirmek için kullanılır. Klinik çalışmalarda niceliksel değerler idrar dipstiklerin üzerinde gömülü olan renk belirteçleriyle (ortotoluidin) hemoglobin arasında oluşan peroksidaz reaksiyonu sonucu ortaya çıkar ve çubuğun mavi renge boyanmasına neden olur. Hematürinin derecesini ölçmek için test çubuklarının üreticisi tarafından sağlanan renk kartlarına göre rengin yoğunluğu değerlendirilir. İdrar test çubukları 'hem' molekülünü göstermesi nedeniyle, hematüri için özgün değildir. Pozitif dipstikle hematürinin tespiti sonrası 10-15 ml taze santrifüj edilen idrarın mikroskopik analizi eritrosit varlığını göstermede esas tetkiktir. Eğer eritrositler mikroskopide görülüyor ise, hemoglobinüri ve miyoglobinürinin ayırımı immünokimyasal yöntemlerle yapılır.

Günümüzde en kolay ulaşılabilir dipstikler 3-5 eritrositi saptarken, klinik olarak anlamlı hematüri 50'nin üzerinde eritrosit saptanmasıdır. İdrar çubuklarıyla yanlış negatif sonuç formalin varlığında ve günlük C vitamini alımının 2000 üzerinde olması sonucu idrar askorbik asit konsantrasyonunun artmasıyla oluşur.

Eritrositsiz hem (+) idrar hemoglobin ve myoglobinin varlığında olur. Hematürisiz hemoglobinüri hemoliz sonucu oluşurken, hematürisiz myoglobinüri

rabdomyoliz sonucunda oluşur. Rabdomyolizde kreatin kinaz düzeyinde anlamlı artışın olması gerekir.

Hem (-) idrar, kırmızı-kola rengi görülebilir. Yiyecek boyaları, çeşitli ilaçlar (metronidazol, ibuprofen, desferoxamine, rifampin, salisilat), yiyeceklerden (böğürtlen, pancar gibi) kaynaklanabilir. Koyu kahverengi idrar ise çeşitli idrar metabolitlerinden (homojentisik asit, melanin, ürat, methemoglobin, porfirin) oluşabilmektedir (85).

Yanlış pozitif sonuçlar ph >9 olan alkali idrarlı çocuklarda ya da çoğunlukla örnek almadan önce perine temizliği için kullanılan hidrojen peroksit gibi okside edici ajanların idrarla kontaminasyonu sonucu ortaya çıkar.

İdrarda eritrositle birlikte protein atılımının fizyolojik düzeylerden yüksek olması sadece idrar içeriğindeki eritrositlerle açıklanamayabilir ve böbrek hasarına işaret edip böbrek hastalığı şiddetini gösterebilir (5,86). Normalde glomerüllerde proteinlerin filtrasyonu, boyut ve yüke göre sınırlanır. Protein permeabilitesi asıl olarak elektrik yüke de bağlıdır. Glomerüler kapillerlerin yük selektivitesi, endotelial glikokaliksin, glomerül bazal membranın heparan sülfattan zengin yapısının ve epitelyal slit diyafragmların negatif yükleri tarafından belirlenir (88,89). Bu nedenle negatif yüklü moleküller, nötral ya da pozitif yüklü moleküllere oranla filtrasyon bariyerinden daha zor geçerler (88,90).

İdrar protein atılımı sabah ilk idrar örneğinde protein/kreatinin oranına bakılarak ölçülebilir. İdrar protein /kreatinin (mg/mg) oranı 24 saatlik protein atılımı ile iyi kolerebilir ve 24 saatlik idrar toplanmasının zor olduğu çocuklarda tekrarlayan ölçümlerde yararlıdır (91,92,93). İki yaşından küçük çocuklarda protein/kreatinin oranı (mg/mg) 0,5'den küçükken, daha büyük çocuklarda 0,2'den küçük olmalıdır (94,95). Protein/kreatinin oranı >2 mg/mg ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edilir (96,97).

2.1.6.2. İdrarın mikroskopik analizi

10 ml taze idrar 3000 devir hızında üç dakika santrifüj edilir, üst kısmı boşaltılarak dibinde kalan miktar çalkalanıp lam ve lamel arasına yerleştirilir. İlk mikroskopik değerlendirme küçük büyütmede (10x) hücrelerin, silendirlerin ve kristallerin kaba değerlendirilmesi yapılır. Bu değerlendirme kenardan ortaya doğru sistematik bir şekilde yapılmalıdır. Silendirlerin sayısı genellikle bir küçük büyütme alanındaki sayı olarak verilir. Sonra daha büyük büyütmeye geçilir (40x) ve silendirlerin hücresel yapıları ve özel kristaller ayırt edilir. Ardından 40'lık büyütmede beş rastgele alanda hücre sayılır (hpf). Sağlıklı çocukta taze orta akım idrarında eritrositlerin normal üst sınırı >5 eritrosit/hpf olarak kabul edilir (80).

Hücrelerin morfolojik yapısı glomerüller ve nonglomerüller hematürinin ayırımında kullanılır. Boyut ve şekil açısından farklılık gösteren dismorfik

eritrositler daha çok glomerülofritlerde görülür. Şekil açısından düzgün kenarlı ve homojen eritrositler taş, hiperkalsiüri ve travma gibi non-glomerüler hematuride görülür (26). Bu analiz için en uygun mikroskop faz kontrast mikroskobudur.

Böbrek tübüllerinden, toplayıcı sistemden veya mesaneden kaynaklanan epitel hücreleri büyüklükleri, poligonal şekilleri ve tek yuvarlak çekirdekleri ile kolayca ayırt edilir. Renal tübüler epitel hücreleri beyaz kürelerden az miktarda büyükken, mesane epitel hücreleri lökositlerin 3-4 katı kadar büyüklüktedir. Renal tübüler hasar veya renal parankimal hastalıkta renal epitel hücreleri artabilir.

Beyaz küreler standart mikroskopta 40x büyütmede çekirdeği ve sitoplazmasındaki granüler görünüm ile kolayca ayırt edilebilir. Sağlıklı çocuklarda taze orta akım idrarında beyaz kürelerin normal üst sınırı >3-5 lökosit/hpf'dir. İdrar sedimentinde en fazla görülen beyaz küre nötrofillerdir. Alerjik interstisyel nefrit vakalarında idrarda bol miktarda eozinofil görülür. Sık idrara çıkma, dizüri, ateş gibi semptomlar hematuriyeye eşlik ettiğinde idrar yolu enfeksiyonu düşündürdüğünden idrar kültürü mutlaka yapılmalıdır.

İdrarda silindirler, renal tübüllerde Tamm-Horsfall proteininin prepitasyonu sonucu ortaya çıkan silindirik yapılardır. Bu matriks içinde hücre tutulursa hücre silindirler ortaya çıkar. Hücre silindirler silendirin içindeki ana hücreye göre isimlendirilir. Eritrosit silindirleri Tamm-Horsfall matriksindeki kırmızı hücrelerle karakterizedir. Matriks içinde hemoglobin

pigmenti de bulunur ve glomerüler hematüri için patognomoniktir. Eritrosit silendirleri aynı zamanda renal infarkt, renal travma ve renal ven trombozunda da görülebilirler.

Kristaller idrar sedimentinde çoğunlukla saptanabilirken klinik önemleri azdır. Kalsiyum oksalat kristalleri kare içinde x şeklinde görülen ‘octahedron’ (sekizgen prizma) şeklindedirler. Magnezyum amonyum fosfat kristalleri prizma şeklinde olup normal alkali idrarda görüldüğü gibi, *Proteus* gibi üre parçalayan mikroorganizmalarla meydana gelen idrar yolu enfeksiyonlarında da bol miktarda görülür. Sistin kristalleri yassı altıgen şeklinde olup, sistinüri için patognomoniktir. Sistin siyanid nitroprüssid testi veya aminoasit kromotografisiyle de gösterilebilir.

2.1.6.3. Böbrek fonksiyonlarının klinik değerlendirilmesi:

Böbrek fonksiyonunun belirlenmesi böbrek hastalığı olan hastaların tanıs ve prognostik değerlendirilmesi için gereklidir.

Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin düzeyinin ölçülmesi glomerüler fonksiyonu kabaca gösterir. Ancak glomerüler fonksiyonun kesin ölçülmesi zordur, en önemli neden normal böbreğin glomerül fonksiyonunu iş yüküne göre değiştirebilmesidir (99). Normal bireylerde protein yüklenmesi sonrası glomerül filtrasyon hızı (GFH) %50 ile %100 artabilir. Böbrek hastalığının erken döneminde ise sağlam nefronlar tek nefronun GFH’sini arttırarak hastalıklı

nefronları kompanze eder ve çok sayıda nefron kaybı olana kadar böbrek fonksiyonlarını göreceli olarak normal sınırlarda tutarak hastalığın şiddetini maskeler.

Glomerüler filtrasyon hızı, çocuklarda yaş, boy ve cinse göre değişiklik gösterir. Süt çocukluğundan itibaren artar ve 2 yaşına gelindiğinde yetişkin değerine ulaşır (100). Genellikle çocuklarda yaş, boy, cinse göre Schwartz formülü ile hesaplanır (100).

Böbrek fonksiyonlarında %60'lık bozulma olmadan BUN değerinde değişiklik olmaz, ayrıca geri emilimi glomerüler filtrasyon dışındaki nedenlerden etkilendiğinden glomerüler fonksiyon için hassas ve güvenilir bir yöntem değildir. Kreatinin konsantrasyonuna bağlı olarak glomerülden serbestçe filtre edilir ve tübülden atılır. Serum kreatinin düzeyleri diyetten bağımsız olup, GFH için daha iyi bir göstergedir. Dezavantajı kas kitesinden etkilenmesidir.

2.1.6.4. Tanıda Yardımcı Diğer Laboratuvar Tetkikleri

Makroskopik hematürinin eşlik eden ödem, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile birlikte olması nefritik sendromda tipik olup akut postenfeksiyöz glomerülonefrit, lupus nefriti, membranoproliferatif glomerülonefrit, HSP nefriti ve hızlı ilerleyen glomerülonefritli hastalarda görülür. Bu hastalarda tanının konulması, böbrek biyopsisi gerekliliğinin saptanması ve tedavinin acil planlanması gereklidir.

Grup A beta hemolitik Streptokok (GABHS) enfeksiyonu postenfeksiyöz glomerulonefritli hastaların %80'inde en iyi tanımlanmış nedendir. Pozitif streptokokkal antikor titreleri yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu desteklemekle birlikte glomerulonefrit varlığını teyit etmez (39).

Nefritik sendromlu hastaların ilk klinik ve laboratuvar değerlendirilmeleri APSGN tanısını desteklemiyorsa, başta hızlı ilerleyen glomerulonefrit (RPGN) olmak üzere glomerulonefrit tipini saptamak için ek tetkikler yapıp beraberinde sistemik hastalık belirtileri (kelebek tarzı döküntü, diskoid döküntü, alopesi, fotosensitivite, ateş, artrit, kilo kaybı) değerlendirilmelidir.

Antinükleer antikor (ANA) testi negatifliği lupusu ekarte etmek için anlamlı olmakla birlikte pozitif ANA testi SLE için ileri antikor testlerini (lupus paneli) yapmaya yönlendirir. Lupuslu hastaların %80'inde hastalığın seyrinde nefrit ortaya çıkar (101).

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) böbreği tutan pauci immün vaskülitlerin [Wegener granülomatozis (yeni adıyla granülomatoz polianjiitis), Churg-Strauss sendromu ve mikroskopik polianjitis] tanısı ve takibinde kullanılacak bir testtir ve tedaviye rehberlik eder. ANCA negatifliği RPGN'yi ekarte ettirmez. c-ANCA Wegener Granülomatozisinde pozitifken, p-ANCA pozitifliği mikroskopik polianjitis düşündürür. Bu hastalarda böbrek tutulumu hematüri ve proteinürinin birlikte olduğu akut veya kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir. Pauci immün vaskülitlerde immünfloresan incelemede boyanma minimal veya hiç yokken, ışık mikroskopisinde vasküler duvarda nötrofil

infiltrasyonu, glomerül ve küçük damarlarda değişik derecelerde fibrinoid nekroz şeklinde tipik vaskülit bulguları saptanır.

Hematüri nedeni olarak kalsiyum metabolizması bozukluklarından kaynaklanan taşlar veya idiyopatik kalsiyum taşları düşünüldüğünde kalsiyum metabolizmasına ilişkin mineral ve hormonlara ilişkin laboratuvar testlerinden de yararlanılır. Uygulanan diyet, sıvı, fosfor, serum elektrolit dengesi, parathormon (PTH) ve vitamin D kalsiyum metabolizması üzerinde etkilidir. Parathormon kalsiyumun renal tübüler geri emilimini, kemikten mobilizasyonunu ve bağırsaktan emilimini artırır ve fosforun renal tübüler geri emilimini inhibe ederek fosfat düzeyini düşürür. Düşük kalsiyum konsantrasyonuyla artar ve yüksek kalsiyum konsantrasyonu ile baskılanır. Hipomagnezemi ve hipermagnezemi PTH salınımını baskılar fakat sentezini etkilemez.

Hücre çekirdeğinde bulunan vitamin D reseptörü aracılığıyla etki eden kalsitriol, kalsiyum taşıyıcıları ve kanallarını kodlayan genlerin ekspresyonunu artırarak kalsiyum ve fosfatın böbrek ve barsaktan emilimini arttırmak ve bu iyonların serum ve idrar konsantrasyonunu sağlamak yoluyla etki eder. Normal serum 25 (OH) vitamin D düzeyi 32-80 ng/ml'dir. Kalsitriol konsantrasyonlarının normal sınırları yenidoğanlarda 8-72 pg/ml, bebek ve çocuklarda 15-90 pg/ml'dir. Hiperkalsiüri hastalarda intestinal kalsiyum alımında artışın neden olduğu düşünülüyorsa günlük alınması gereken kalsiyum alımı yarıya indirilerek hiperkalsiüri tekrar 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ile değerlendirilir. Düzelmiyorsa ek tetkikler (vitamin D, alkalen fosfataz, kalsiyum, magnezyum,

paratiroid hormon) gerekebilir. Kanda bakılan kalsiyum düzeyi düşük [total normal kalsiyum konsantrasyonları: 1-5 yaş; 9,4-10,8 mg/dl, 6-12 yaş; 9,4-10,2 mg/dl, >20yaş; 8,8-10,2 mg/dl'dir (102)], eşlik eden PTH normalse, hiperkalsiüri nedeni otozomal dominant kalıtım gösteren hipokalsemik hiperkalsiüri olabileceken; eşlik eden PTH artmış, serum magnezyumu düşük (normal serum Mg konsantrasyonu; 1,5-2,3 mg/dl) ise familyal hipomagnezemik hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis (FHHNC) adıyla bilinen claudin 19 mutasyonu sonucu gelişmiş olabilir.

İdrarda artmış fosfor kaybı vitamin D sentezini stimüle ederek kalsiyumun gastrointestinal absorpsiyonunu arttırarak sekonder hiperkalsiüriye neden olur ve eşlik eden kemik deformiteleri varlığında hipofosfatemik rikets düşündürülebilir.

2.1.6.5. Radyolojik görüntüleme

Çocuklarda üriner sistemin değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme önemli rol oynar. Hematüri etiyolojisinde yapısal anomalilerin ekartasyonunda ultrasonografi (USG) yaygın olarak uygulanır. Böbrekler ve mesanenin yapısını, radyasyon kullanmaksızın değerlendirmeyi sağlayan ultrasonografi özellikle kullanışlı bir yöntemdir. Böbreğin boyutu, pozisyonu ve pelvik dilatasyon, hidronefroz kolayca saptanabilirken, ses dalgalarının geri dönüşündeki artış hiperekojenite olarak tanımlanır ve böbrek dokusundaki displazi ve inflamasyon

gibi anormallikleri gösterir. USG'de tümör, kist, taş gösterilebilir. Renkli doppler ultrasonografiyle böbrek damarları ve vasküler akım özellikleri gösterilebilir.

İntravenöz Pyelografi (IVP); intravenöz yolla bir radyokontrast madde enjeksiyonu ile böbrek, üreter ve mesanenin görüntüleme yöntemidir. Fonksiyonu bozulmuş böbrekler yeterli kontrast madde biriktiremeyeceğinden görüntülenemezler. Kontrast maddenin alerjik reaksiyona neden olması, radyokontrast nefropatisi riski ve işlem sırasında gonadların radyasyona maruziyeti en önemli dezavantajları olduğu değerlendirilmede gözönünde bulundurulmalıdır. Bu nedenlerle kullanım alanları son yıllarda çok kısıtlanmıştır. Ayrıca sintigrafik yöntemler ve magnetik rezonans ürografi ile obstrüktif hastalıkların tanısı daha az radyasyon riskiyle gösterilebildiğinden kullanım alanı hemen hemen tamamen renal fonksiyonları normal olan hastalarda üriner sistem taş hastalığına sınırlanmıştır.

Alt üriner sistemde lezyonu olduğundan şüphelenilen veya üriner enfeksiyonu olan hastalarda gerekirse işeme sistoüretrografisi (VCUG) yapılabilir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının etiolojisinde önemli bir yeri olan vezikoüreteral reflünün (VUR) tanısı için en güvenilir metottur. Ayrıca mesane mukozasını (sistitte kalın ve düzensiz olabilir), posterior üretral valve, mesane divertikülü gibi anormallikleri de oldukça iyi gösterir.

Üriner sistemin radyoizotopik olarak görüntülenmesi; sistemin anatomik ve fonksiyonel yapısı hakkında bilgi veren ve üriner sistemin fonksiyonlarının kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesinde oldukça sensitif olan bir diğer

görüntüleme yöntemidir. Maruz kalınan radyasyon miktarı IVP ve bilgisayarlı tomografiden daha az olmaları tercih edilmelerine neden olur.

Teknesyum (Tc) 99m Merkaptto Asetil Triglisin (MAG³); renal tübüler fonksiyon ajanıdır, ekskresyonu çoğunlukla tübüler sekresyon yoluyla olurken, büyük miktarlarda idrarla atıldığı için ekskresyon fazında görüntüleme ve böbrek fonksiyonunu daha doğru biçimde değerlendirmesi nedeniyle sıklıkla pediatrik popülasyonda obstrüksiyonu değerlendirmede kullanılırlar (103,134).

Tc 99m Dimerkaptto Süksinik asit (DMSA) renal parankimde birikerek görüntülenmesinde kullanılır. Yapılan çalışmalara göre DMSA'nın çoğu kortekste lokalize olur, papilla ve medullada ihmal edilebilir düzeyde bulunur. Normal böbreklerde renal korteks ve medullada homojen bir radyofarmasötik dağılım izlenir (104,134). Akut pyelonefritte ise böbrekte fotopenik alan izlenebilir. Renal hasarın derecesinin tespiti, düzelmenin takibi ve rezidüel renal hasarın değerlendirilmesi için faydalıdır (104). Akut pyelonefritten sonra infeksiyonun iyileşip iyileşmediğini kontrol için veya renal skarın oluşup oluşmadığını tespit etmek için en az 6 ay sonra sintigrafi ile izlem önerilir (104).

Böbrek biyopsisi, hastalığın morfolojik yapısını anlamak, prognozunu öğrenmek ve tedavi planını yapmak için gereklidir. Ayrıca böbrek biyopsisiyle tedaviye yanıt ve hastalığın seyri takip edilebilir. Böbrek biyopsisiyle vakaların %42'sinde tedavi değişmiştir (105). IgA nefropatisi, Alport Sendromu ve ince bazal membrane hastalığı düşünüldüğünde, izole hematüri olsa da böbrek biyopsisi endike olabilir (50). Persistan glomerüler hematüri, kalıcı ortostatik

olmayan proteinüri, atipik ve düzelmeyen akut glomerulonefrit, hızlı ilerleyen glomerulonefrit, böbrek tutulumu olabilecek sistemik hastalıklar, ilaç toksisitesi, transplantasyon uygulanmış hastalarda primer hastalığın tekrarı ya da de novo böbrek hastalığını göstermek amacıyla rutin uygulanmaktadır. Ayrıca uygulanan tedaviye cevabın takibi için protokol biyopsileri yapılabilmektedir.

2.1.7. Tedavi

APSGN tedavisinde sadece destek tedavisi yeterlidir. Eğer hastanın hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipervolemi, elektrolit problemleri yoksa sadece yakın takip yeterli olacaktır. Böbrek fonksiyonlarında ve elektrolitlerde bozulma görülen hastalar monitorize edilerek uygun sıvı elektrolit tedavisi için hospitalize edilmelidir.

Hipertansiyon, sodyum retansiyonu ve volüm ekspansiyonuna bağlıdır. Bu nedenle tedavi sodyum kısıtlaması ve diüretik kullanımınıdır, eğer gerekiyorsa antihipertansif ilaçlar da eklenebilir. Lup diüretikleriyle birlikte bir kalsiyum kanal blokeri genellikle yeterlidir.

Ciddi üremisi olan diüretiğe yanıtız anüri veya oligürili hastalarda hemodiyaliz veya devamlı venovenöz hemofiltrasyon gerekebilir.

APSGN başladıktan sonra yapılan antibiyotik tedavisi klinik gidişini etkilemez ve profilaksi gerektirmez (34,106,107,108).

IgA nefritinde ve HSP nefritinde hafif proteinüride (idrar protein/kreatinin oranı $>0,5\text{mg/mg}$) başlangıç tedavisi olarak hem hipertansif, hem de normotansif hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) veya anjiyotensin reseptör bloker tedavisi (ARB) kullanılmaktadır (83,87). Eğer biyoside $>\%10$ kresent saptanırsa üç doz intravenöz (iv) metilprednizolonu takiben oral prednizolonla devam edilir, bazen siklofosamid gibi immünsüpressif ajanlar eklenmektedir(87). Hafif hastalıkta tedavi uygulanmazken, nefrotik düzeyde proteinüride oral steroid tedavisi ve ACEI birlikte kullanılabilir (83,87).

Alport Sendromlu hastalarda (ACEI, ARB) protein atılım hızını azaltır ve renoprotektif etki yapar. Alport sendromu tanısı alan hastaların proteinüri açısından yıllık takibi önerilir (109).

Terapötik plazma değişiminin kullanılması özellikle akciğer kanamasıyla giden Goodpasture sendromunda ve ANCA pozitif RPGN'de önemlidir (110).

Taş hastalığının nerdeyse tüm altta yatan nedenleri için kristalizasyon şansını ve kalkülleri büyümesini azaltmak amacıyla en az $2\text{ L}/1.73\text{ m}^2/\text{gün}$ olacak şekilde sıvı alımı desteklenmelidir. Taşlarda büyümeyi ve rekürrensi önlemek için medikal tedavi altta yatan nedene bağlıdır.

Hiperkalsiüri tedavisinde tuz kısıtlamasıyla idrar kalsiyum kaybı azalır. Tedaviye potasyum sitrat eklenmesiyle kalsiyum tuzlarının çözünürlüğü artırılır. Tiyazid diüretik (hidroklorotiyazid) normokalsemik hiperkalsiürik hastada kalsiyumun distal tübüler geri emilimini arttırmak için kullanılır.

Primer hiperoksalürde tedavide oksalat üretimini azaltmak, idrarda kalsiyum ve oksalatın çözünürlüğünü arttırmak, böbrekte ise kristallerin çökmesini azaltmak amaçlanır. İdeal oksalat atılımı 0,45 mmol/gün'den azdır ve kalsiyum atılımı 4 mg/kg/gün'den aşağıda tutulmalıdır (70,111). Potasyum sitrat idrar kalsiyum oksalat doygunluğunu azaltmak için kullanılır. Primer hiperoksalüri Tip 1'li hastaların yaklaşık %20'si pridoksin tedavisine idrar oksalat konsantrasyonunu normalize ederek yanıt verir. Yaklaşık %30'u kısmi ise yanıt verir (112). Oksalata metabolize olabilecek yiyecekler kısıtlanmalıdır.

Hipositratürde potasyum sitrat verilmelidir. Sitrat iyonize kalsiyuma bağlanır, saturasyonunu düşürür, kalsiyum oksalat kümelenmesini bozar ve kalsiyum fosfat kristallerinin büyümesini engeller (113). İdrar alkalizasyonu sistinüri ve hiperürükozüri için önemlidir.

Struvit (amonyum magnezyum fosfat) taşları eskiden pediatrik taşların anlamlı bir oranını (bir çalışmada %17) oluşturuyor olsa da, idrar yolu enfeksiyonlarının teşhis ve tedavisindeki gelişmeler bu tür taşların nadir görülmesine neden olmuştur (64,65).

Beş mm altındaki taşlar çoğunlukla idrar yolunu kendiliğinden geçmekte, 5-7 mm arasında olanları %50 oranında geçmekte ve 7 mm üzerinde olanların çoğunlukla ürolojik bir müdahaleye ihtiyaç duymaktadır. Yaklaşık olarak taşların %90'ını kendiliğinden düşerken, kalan taşlar üreteroskopi veya perkütan nefrolitotomiyle cerrahi olarak çıkartılır veya şok dalga litotripsi yöntemiyle kırılır (114).

Çocuklarda cerrahi girişim ihtiyacı olduğunda, şok dalga litotripsi (ESWL), perkütan nefrolitotomi ve üreteroskopi gibi cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Bir cm'den küçük böbrek taşları için ESWL tedavi seçeneğiyken, 2 cm'den büyük taşlar için perkütan nefrolitotomi yapılabilir.

Üreteropelvik bileşkede kaliektazi olmadan hafif obstrüksiyonu olan süt çocukları ardışık USG kontrolleri ile takip edilir. Bu vakalarda obstrüksiyonda spontan gerileme izlenir (115). Eğer postnatal değerlendirmede fonksiyonel bozulma (tutulan tarafın rölatif fonksiyonu total fonksiyonun %40'ının altında ise), renal pelvisin masif dilatasyonu (anteroposterior çap 30 mm'nin üzerinde ise) ve bilateral böbrekte şiddetli obstrüksiyon bulguları varsa erken laparoskopik pyeloplasti endikasyonu vardır (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Metod

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Polikliniği'ne Ocak 2005 ve Aralık 2011 tarihleri arasında hematüri bulgusuyla yönlendirilen 236 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, etiyolojik dağılımları, izlemi ve tedavi planları ile son durumları değerlendirildi. Tüm dosyalarda hematüri nedeniyle başvuran hastaların, yaşları, cinsiyetleri, hematüri tipleri, ortalama hematüri süreleri, ailede hematüri öyküsü varlığı, fizik muayene bulguları, hematüriye eşlik eden idrar bulguları, kan ve idrar incelemeleri için gönderilen mikrobiyolojik ve biyokimyasal testler, görüntüleme yöntemleri ile böbrek biyopsisi ve gönderilmiş genetik test sonuçları tarandı.

Çalışmaya gözle görülen (makroskopik) hematüri ile başvuran hastaların yanısıra, çeşitli nedenlerle sağlık kuruluşuna başvurduğunda yapılan idrar analizinde eritrosit saptanarak ileri inceleme yapılması amacıyla sevk edilen mikroskopik hematürisi olan hastalar dahil edildi.

Hastalar hematüri sürelerine göre; bir haftadan kısa, bir ile iki hafta arasında, iki hafta bir ay arasında, bir ay ile üç ay arasında, dört ay ile iki yıl arasında süren ve iki yıldan uzun süren olmak üzere altı grupta değerlendirildi. Hastaların hematüri süreleriyle almış oldukları nihai tanılar arasında ilişki incelendi.

Hastalar herediter geçişli nefropatiler açısından özgeçmiş ve soygemişlerinde akrabalık derecesine, ailede bulunan böbrek hastalıklarına ve böbrek hastalığı olan akrabalarının yakınlık derecesine göre incelendi. Fizik muayenelerinde başvuru kiloları, boyları ve persentilleri kaydedilip varolan fizik bulguları kaydedildi.

Hastaların tam idrar tetkiğinde saptanan bulgular doğrultusunda sonuçlar izole mikroskopik hematüriden, belirgin hematüri ve proteinüriye kadar değişen bir spektrumda sınıflandırıldı. İdrar bulgularının nihai tanıyla korelasyonu araştırıldı.

Kanda bakılan kan üre azotu (BUN), kreatinin (Kr), ürik asit (ÜA), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25 (OH) Vitamin D₃, magnezyum (Mg), tam kan sayımı, kanama parametreleri, glomerüler patolojiler açısından kompleman düzeyleri (C3-C4), ASO, immunoglobulin A sonuçları kaydedildi. Hematüri ve düşük C3 seviyeleri varlığında, lupus nefritini desteklemek amacıyla istenen ANA ve anti ds-DNA gibi serolojik testler, böbreği tutan vaskülit şüphesinde istenen ANCA sonuçları not edildi. Çocuklarda metabolik anormallikler sonucu oluşan taşların tanısı için idrar biyokimyasında bakılan spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı, oksalat kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda kalsiyum, oksalat, sitrat ve ürik asit atılımını değerlendirmek için bakılan değerler kaydedildi ve normalden sapmaların değerlendirilmesinde aşığıdaki referans değerleri kullanılmıştır (Tablo 2) (117).

Tablo 2. Çocuklarda idrarda solüt atılımlarının normal değerleri (117).

Kalsiyum			
Yaş	Spot idrar mol/mol	Spot idrar mg/mg	24 saatlik idrar
Tüm yaşlar			0,1mmol/kg/gün 4 mg/kg/gün
0-6 ay	<2	<0.8	
7-12 ay	<1.5	<0.6	
1-3 yaş	<1.5	<0.53	
3-5 yaş	<1.1	<0.39	
5-7 yaş	<0.8	<0.28	
>7 yaş	<0.6	<0.21	
Oxalat			
Yaş	mmol/mol	mg/mg	24 saatlik idrar
Tüm yaşlar			<0.5 mmol/1.73 m ² /gün <45 mg/1.73 m ² /gün
0-6 ay	<325-360	<0.28 – 0.26	
7-24 ay	<132-174	<0.11 – 0.14	
2-5 yaş	<98-101	<0.08	
5-14 yaş	<70-82	<0.06 –0.065	
>16 yaş	<40	<0.03	
Sitrat			
Yaş	mol/mol	g/g	24 saatlik idrar
Tüm yaşlar			>0.8mmol/1.73m ² /gün >0,14g/1.73 m ² /gün
0-5 yaş	>0.25	>0.42	
>5 yaş	>0.15	>0.25	
Ürik asit			
Yaş	mol/mol	g/g	24 saatlik idrar
Tüm yaşlar			<486 mmol/1.73 m ² /gün <815 mg/1.73 m ² /gün
<1 yaş	<1.5	<2.2	
1-3 yaş	<1.3	<1.9	
3-5 yaş	<1	<1.5	
5-10 yaş	<0.6	<0,9	
>10 yaş	<0.4	<0.6	

Hiperkalsüürlü hastaların değerlendirilmesinde bakılan vitamin D düzeyinin normal değeri >30 mcg/l olarak kabul edilirken; 20-30 mcg/l arası değerler yetersizlik, 20 mcg/l'nin altı eksiklik olarak belirlenip önerileri ve tedavileri planlandı (84). Spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein atılımı, idrar nitropüresid testi sonuçlarındaki anormallikler de kaydedildi.

Taş analizi gönderilen hastalardaki sonuçlar değerlendirildi. Tanı ve izlem sürecinde kullanılan ultrasonografi ve çeşitli radyolojik tetkikler ile kesin tanıya ulaşmada bazı olgularda alınan böbrek doku örnekleme ve mikroskopik inceleme sonuçları da nihai tanı olarak kaydedildi.

Hastaların izlem süreleri ve aldıkları ilaç tedavileri, taş hastalığı veya reflü saptananlardaki operasyonlar, bu tedavilerin sonucundaki kilo-boy persentilleri, son vizitlerindeki laboratuvar sonuçları kaydedilip istatistiksel analizleri yapıldı.

Hematürlü hastaların izlem süresince böbrek fonksiyonlarını değerlendirebilmek amacıyla glomerül filtrasyon hızı (eGFH) bakılıp, bir yaş üstü hastalarda eGFH modifiye Schwartz formülü [$eGFR = \text{Boy (cm)} \times 0.413 / \text{Serum kreatinin düzeyi (mg/dL)}$] esas alınarak hesaplandı (79).

Hastaların özellikle ilerleyici herediter bir böbrek hastalığı olan Alport Sendromunda eşlik edebilecek klinik bulgular (işitme azlığı, göz bulguları) açısından göz ve kulak burun boğaz bölümü konsültasyonları incelendi.

Herhangi bir hastalık tanısının konamadığı izole mikroskopik hematürisi olan olguların ise uzun dönem izleminde idrar bulgularında (proteinuri, oligüri vs

eklenip eklenmediği) ve GFH’de değişiklik olup olmadığı değerlendirildi. Aralık 2011 tarihinde başvuran hastaların da en az üç yıllık izlem sonuçlarına yer verilebilmesi amacıyla çalışmaya 31.12.2011 tarihinden sonra başvuran hastalar dahil edilmedi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, sıklık, yüzde) kullanıldı. İki değerşken arasındaki ilişki incelenirken çapraz tablo ve ki-kare analizi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Polikliniği'ne 01.01.2005 - 31.12.2011 tarihleri arasında hematüri bulgusuyla başvuran 236 olgu değerlendirildi.

Hastalardan 122'si erkek, 114'ü kız olup, istatistiksel olarak kız erkek dağılımı arasında fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların ortalama yaşı $8,2 \pm 4,0$ yıl (min-max: 1 ay - 15 yıl) ve ortalama izlem süresi $23,2 \pm 29,6$ ay (0,25 – 120 ay) idi.

Olgularımızın bölümümüze başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde; 115 hastada başvuru sebebi makroskopik hematüri, 121 hastada ise çeşitli nedenlerle sağlık kuruluşuna başvurularında bakılarak saptanan mikroskopik hematüriydi. Hastalardan 60'ında (%25,4) hematürinin bir haftadan kısa, 76'sında (%32,2) bir – iki hafta arası, 25'inde (%10,6) iki hafta - bir ay arası ve 45'inde (%19,1) ise bir ila üç ay süreyle devam ettiği görüldü. Hastaların sadece yedisinde (%3) hematüri süresi iki yıldan uzun olup, tekrarlayan defalar hematürileri olduğu, 23 (%9,7) hastada ise hematürinin dört ay ile iki yıl süresince devam ettiği saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Hematüri Süresine Göre Dağılımı

Hematüri Süresi	N	%
<1 hafta	60	25,4
> 1-≤ 2hafta	76	32,2
>2 hafta-≤1 ay	25	10,6
>1 ay-≤3 ay	45	19,1
>4 ay-≤2 yıl	23	9,7
>2 yıl	7	3
Toplam	236	100,0

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişleri değerlendirildiğinde 1/5'inde (%19,9) anne ve baba arasında akrabalık saptandı. Hastaların yarısından çoğunda (135 hasta) akrabalarda böbrek hastalığı saptandı. 60 hastanın 1. derece akrabalarında, 75 hastanın 2. - 4. derece akrabalarında böbrek hastalığı öyküsü vardı (Tablo 4). Yakın ve daha uzak tüm akrabalarda en sık saptanan hastalık, taş ve hiperkalsiüri iken (86 hasta), uzak akrabalarda ikinci sıklıkta saptanan hastalık son dönem böbrek hastalığı (SDBH, 25 hasta) olup bunlardan bazıları diyaliz tedavisi ile izlenen, bazıları ise renal transplantasyon yapılan hastalardı. Birinci derecede akrabalarından sadece üçünde SDBH kaydedildi. Bir hastanın SDBH saptanan iki akrabasında altta yatan böbrek hastalığı (halasında kanıtlanmış, babasında ise muhtemel) Alport sendromu idi. Üç akrabada üriner sistem taş

hastalığı ve iki akrabada ise membranoproliferatif glomerülonefrit altta yatan SDBH nedeni idi. Diğerlerinin primer hastalığı bilinmiyordu. Akrabasında SDBH saptanan bir hasta, taş saptanan üç hasta ve atrofik böbrek nedeniyle izlenen bir hastada değişik derecelerde sensorinöral işitme kaybı vardı.

Tablo 4. Ailede Böbrek Hastalığı Öyküsü

Aile öyküsü	1.derece akraba	2.-4. derece akraba
Taş-hiperkalsümi	48	38
Son dönem böbrek hastalığı (diyaliz ve renal transplantasyon uygulananlar dahil)	3	25
Nefrektomi	3	4
Tubulointerstisial hastalık	2	1
Glomerüler hastalık	2	-
Hipertansiyon	1	1
Diğer	1	3

Hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde ortalama vücut ağırlığı $29,8 \pm 15,4$ kg (min-max:3,3-75 kg) ve boyu 128 ± 28 cm (min-max:40-180 cm) olarak ölçüldü. Hastalardan üçünde vücut ağırlığı üç persentilin altında, 13'ünde 97 persentilin üstünde idi. Hastaların ortalama boy persentili <3 olan bir hasta ve >97 olan yedi hasta vardı. Diğer hastalarda büyüme gelişme geriliği yoktu.

Hastaların büyük çoğunluğunda (n=206 hasta, % 87,3) fizik incelemede patolojik bulgu yoktu. Patolojik fizik muayene bulgusu olan 30 hastadan 12'sinde ödem (% 5), sekizinde hipertansiyon ve ödem (% 3,4), üçünde (% 1,3) purpura ve artrit, beşinde kostovertebral açığı hassasiyeti (% 2,1), birinde (% 0,4) böbrek lojunda ele gelen kitle, bir (% 0,4) hastada ise solukluk görüldü. Ödem ve hipertansiyonu olan hastaların tümünde akut glomerülonefrit; purpura ve artrit saptanan hastalarda da IgA vaskülit (Henoch-Schönlein Purpurası) tanısı kondu. Diğer hastalara konan tanıları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların Patolojik Fizik İnceleme Bulguları ve Tanıları

FM	n	TANI
Ödem	12	Akut postenfeksiyöz glomerülonefrit (4), Ig A nefriti (2) MPGN (2)*, diğer (4)
Ödem+hipertansiyon	8	Akut postenfeksiyöz glomerülonefrit
Kostovertebral açığı hassasiyeti	5	Taş, pyelonefrit (2), Ig A nefriti, izole hematüri
Purpura ± artrit	3	Ig A vaskülit (HSP)*
Böbrek lojunda kitle	1	Renal ven trombozu
Solukluk	1	Ig A nefriti
Toplam	30	

***HSP:** Henoch-Schönlein Purpurası, **MPGN:** Membranoproliferatif glomerülonefrit, **IgA Nefriti:** İmmünoglobulin A Nefriti

4.2. Laboratuvar İncelemeleri:

4.2.1. İdrar İncelemesi:

Laboratuvar tetkikleri değerlendirilen hastalarımızda; idrar incelemesinde 12 hastada minimal mikroskopik hematüri [4-5 eritrosit/büyük büyütme alanı (bba)], 127 hastada aşikar mikroskopik hematüri (6-50 eritrosit/bba), 12 hastada bol eritrosit (51-100 eritrosit/bba) ve 85 hastada ise silme eritrosit vardı. Mikroskopik hematürisi olan 33 (11+1+21) hastada değişen düzeylerde proteinüri de eşlik ediyordu (Tablo 6).

Yapılan ki-kare analizine göre idrarda incelenen eritrosit miktarı ile hastaların nihai tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6. Hastalarda İdrar Mikroskopisi Bulguları

Tam idrar tetkiki sonuçlarının sınıflandırılması	Hasta sayısı
1. minimal mikroskopik hematüri	10
a. eşlik eden lökositüri	2
2. mikroskopik hematüri	93
a. eşlik eden lökositüri	23
b. eşlik eden değişen düzeylerde proteinüri	11
3. mikroskopta bol eritrosit	8
a. eşlik eden lökositüri	3
b. eşlik eden değişen düzeylerde proteinüri	1
4. mikroskopta silme eritrosit	32
a. eşlik eden lökositüri	32
b. eşlik eden değişen düzeylerde proteinüri	21

4.2.2. Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolitler:

Olguların tamamında kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit değerlerine bakıldı (Tablo 5). Ortalama değerleri sırasıyla $12,28 \pm 7,5$ mg/dl; $0,55 \pm 0,22$ mg/dl; $3,3 \pm 1,5$ mg/dl idi. Yenidoğan ve süt çocuklarının tamamında her üç değer de normal sınırlarda bulundu. Başvuru anında BUN değeri yedi hastada yüksek (>25 mg/dl) bulundu. Kreatinin değeri, BUN değeri yüksek beş hastaya ek olarak 13 hastada daha (toplam 18 hasta) yüksekti ($0,8$ mg/dl'nin üzerinde). Bu hastalardan 13'ünde kreatinin $0,8-1$ mg/dl arasında, 5'inde ise 1 mg/dl üzerinde olup, tümünde izlemde normal sınırlara geriledi ($0,5-0,6$ mg/dl). Başvuru kreatinin değeri 1 mg/dl'nin üzerinde olan beş hasta; mikroskopik hematüri, Ig A nefriti, ilaca bağlı tubulointerstisyel nefrit, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve membranoproliferatif glomerülonefrit tanılarıyla izlendi. Olguların Schwartz formülüne göre hesaplanan ilk GFR değerleri ortalaması 101 ± 34 ml/dk/1.73 m², izlemdeki en son GFR değerleri ortalaması ise 100 ± 21 ml/dk/1.73 m² olarak hesaplandı ve bu iki değer arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca tüm GFR değerlerinin yaşa göre normal aralıkta olduğu görüldü.

Olguların kalsiyum ve fosfor değerleri normal sınırlarda olup, sırasıyla ortalama değerleri $9,6 \pm 0,52$ mg/dl ve $4,7 \pm 0,7$ mg/dl bulundu. Alkalen fosfataz olguların 104'ünde (% 44) bakıldı ve tümünde normal değerlerde izlendi (Tablo 7). Yirmisekiz (% 11,8) hastada bakılan parathormon (PTH, N: 12-72 pg/ml) değeri sadece üç hastada klinik önem içermeksizin normal sınırların hafif üstünde saptandı ($83-92$ pg/ml). Bu hastaların ikisi hiperkalsiüri, biri hiperoksalüri

tanılarıyla izlendi. 25 (OH) Vit D₃ düzeyi sekiz hastada bakıldı. Ortalama değeri 34,7 ± 16,8 mcg/l (14,5 - 63 mcg/l arasında) idi. Bakılan sekiz hastadan ikisinde D vitamini eksikliği, birinde ise D vitamini yetersizliği olup, gerekli replasman tedavisi yapıldı. Magnezyum dokuz olguda bakıldı. İlk ölçümde değeri normal sınırların (N: 1,2 -2,5 mEq/L) altında saptanan iki hasta, hiperoksalüri ve akut post streptokoksik glomerülonefrit tanılarıyla izlenmiş olup, altta yatan tubuler bir hastalık saptanmadı ve sonraki ölçümler normal bulundu.

Tablo 7. Hastaların Başvurudaki Laboratuvar Bulguları

Ortalama +/- Standart sapma		
BUN mg/dl	(n=236)	12.28 ± 7.5
Kreatinin mg/dl	(n=236)	0.55 ± 0.22
Ürik asit mg/dl	(n=236)	3.3 ± 1.5
Kalsiyum mg/dl	(n=235)	9.6 ± 0.52
Fosfor mg/dl	(n=233)	4.7 ± 0.7
Alkalen fosfataz U/l	(n=103)	225 ± 77
Parathormon ng/ml	(n=28)	40.5 ± 21.8
25 (OH) Vit D ₃ mcg/l	(n=8)	34.7 +/- 16.8
Magnezyum mEq/L	(n=9)	2.4 ± 0.4
24-h idrarda protein (mg/m ² /saat)	(n=171)	11.3 ± 4.1 (standart hata)
24-h idrarda kalsiyum (mg/kg/gün)	(n=168)	2.2 ± 2.3

25 (OH) Vit D₃: 25 Hidroksi Vitamin D, **24-h idrarda protein:** 24 Saatlik İdrarda Protein Atılımı, **24-h idrarda kalsiyum:** 24 Saatlik İdrarda Kalsiyum Atılımı

4.2.3. Metabolik İdrar Anormallikleri:

Hematüri etiyolojisi araştırılırken üriner metabolik anormallikler de araştırıldı ve hastaların % 25'inde idrarda artmış mineral atılımı saptandı. İncelemeler için hastaların 24 saatlik idrar örneklerinin elde edilemediği koşullarda (küçük yaş ve idrar kontrolünün sağlanmamış olması nedeniyle) spot idrar solüt / kreatinin oranları değerlendirildi.

İlk olarak hiperkalsiüri değerlendirmesi yapıldı. Hastaların 168'inde (%71) 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ölçülerek, 33 hastada 4 mg/kg/gün'ün üzerinde değerler tespit edildi. Bu hastaların 19'unda taşın eşlik etmediği izole hiperkalsiüri, 8'inde taşın eşlik ettiği hiperkalsiüri, dördünde ise ilk teşhis döneminde hiperkalsiüriye eşlik eden hiperoksalüri ve sonraki radyolojik incelemelerde görünen taş saptandı. Bu dört hastada hidroklorotiyazid tedavisine eklenen B6 vitamini sonrasında hem idrar metabolik anormallikleri düzeldi, hem de taş kayboldu. İdiopatik hiperkalsiüri (taşlı/taşsız) saptanan hastaların tümünde, izlemde diyet, hidrasyon veya tiyazid diüretik tedavisiyle (19 hastada kullanıldı) hiperkalsiürinin düzeldiği görüldü.

Hastaların 84'ünde (%36) spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranına bakıldı. Yaş grupları da dikkate alındığında sadece sekiz hastada spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı yüksek saptandı. Sekiz hastanın ikisi (süt çocuğu ve serebral palsili adolesan) izole hiperkalsiüri tanısı ile izlendi, takipte hidrasyonla hiperkalsiürileri düzeldi (Tablo 8). Diğer altı hastada tekrarlanan incelemelerde hiperkalsiüri sebat etmedi ve bu hastalar izole makroskopik hematüri (iki hasta),

idrar yolu enfeksiyonu, hiperoksalüri, mikroskopik hematüri ve IgA vaskülit (HSP) tanılarıyla izlendiler.

Tablo 8. Hastaların Yaşa Göre Spot Ca/Cre Değerlerine Göre Dağılımı

Spot idrarda Ca /Cre	<7 ay (0,86 mg/mg)	7-18 ay (0,60 mg/mg)	19 ay-6 yaş (0,42 mg/mg)	Adolesan (0,22 mg/mg)
Yüksek	-	-	1	7
Normal	4	7	25	40

Spot idrarda Ca /Cre: Spot idrarda atılan kalsiyumun kreatinine oranı

Diğer bir metabolik neden olarak hiperoksalüri değerlendirildi. Hastaların 80'inde (%34) 24 saatlik idrar oksalat atılımına bakılıp, 53 (% 23) hastada $\geq 0,45$ mmol/gün saptandı. Hastaların 20'si taşın eşlik etmediği izole hiperoksalüriyle izlenirken, taşı olan hastaların 14'ünde taş risk faktörü olarak hiperoksalüri saptandı. Hiperkalsiüriyle izlenen dört hastada varolan taş kaybolana kadar hiperoksalürinin de eşlik ettiği görüldü. Mikroskopik hematüriyle izlenen dört hastanın, idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan üç hastanın, makroskopik hematüriyle izlenen iki hastanın, Alport sendromu, HSP ve hiperkalsiürisi olan birer hastanın ve taş nedeniyle izlenen üç hastanın poliklinik ziyaretlerinde kısa süreli sınırdaki 24 saatlik idrar oksalat atılımı olup, kendiliğinden kaybolduğu görüldü. Hastaların üçünde süt çocuğu olmaları nedeniyle spot idrar

örnekleri değerlendirildi. Taşı olsun olmasın hiperoksalüri saptanan hastaların 24'ünde sadece B6 vitamini, taşın da eşlik ettiği dört hastada asıl olarak hiperkalsiüri düşünülmüş olup, tedavide tiyazid ve B6 vitamini birlikte kullanıldı, 25'inde oksalattan fakir diyet ve/veya hidrasyonla düzelme sağlandı. Hiperoksalüri saptanan hastalardan hiçbirinde tekrarlayan taş oluşumu, nefrokalsinozis veya çok yüksek oksalat düzeyleri saptanmayıp, primer hiperoksalüriyi düşündürecek klinik seyir de saptanmadı.

Metabolik taş risk faktörü saptanan hastaların 39 'unda hidrasyon ve uygun diyet önerileriyle düzelme görüldü.

4.2.4. Proteinüri Tayini:

Hematüri bulgusu ile başvuran 236 hastanın, 171'inde 24 saatlik idrarda bakılan protein atılımına bakıldı ve 60'ında proteinüri saptandı. Bu hastalardan yedisinde nefrotik (24 saatlik idrar protein atılımı $>40\text{mg/m}^2/\text{saat}$), 53'ünde nefritik (24 saatlik idrar protein atılımı $4-40\text{ mg/m}^2/\text{saat}$ arasında) düzeylerde proteinüri vardı (Tablo 9).

Tablo 9. Hematüriye Eşlik Eden Proteinürisi Olan Hastaların Proteinüri Düzeyi ve Tanıya Göre Dağılımı

24-h idrarda protein atılımı		Spot idrar protein/kreatinin oranı		
Nefrotik	Nefritik	Nefrotik	Nefritik	Toplam
7 hasta	53 hasta	4 hasta	19 hasta	83 hasta
Glomerüler hastalık/vaskülit (7)	Glomerüler hastalık/vaskülit (15)	Glomerüler hastalık/vaskülit (4)	Glomerüler hastalık/vaskülit (1)	
•Ig A nefriti (3)	•AGN (7)	• HSP nefriti (2)	• AGN (1)	
•MPGN (2)	•Ig A nefriti (1)	• IgA nefriti (1)		
•Minimal glomerüler hasar (1)	•MPGN (2)	• AGN (1)		
•HSP nefriti (1)	•Minimal glomerüler hasar (1)			
	•HSP nefriti (1)			
	•Alport (3)			
	Metabolik idrar anorm.(9)		İzole mik. hematüri(6)	
	İzole mik. hematüri (16)		İdrar yolu enf. (4)	
	İzole mak. hematüri (6)		İzole mak. hematüri (1)	
	İdrar yolu enf. (5)		Taş (3)	
	Taş (2)		Metabolik idrar anorm. (2)	
			TIN (1), Renal ven trombozu (1)	

***HSP Nefriti:** Henoch-Schönlein Purpura Nefriti, **MPGN:** Membranoproliferatif glomerülonefrit, **IgA Nefriti:** İmmüoglobulin A Nefriti, **AGN:** Akut Glomerülonefrit, **İzole mik. Hematüri:** İzole Mikroskopik Hematüri, **İzole mak. Hematüri:** İzole Makroskopik Hematüri, **İdrar yolu enf.:** İdrar Yolu Enfeksiyonu, **Metabolik idrar anorm.:** Metabolik idrar anormalliği, **Alport:** Alport Sendromu, **TIN:** Tübülointerstisyel nefrit, **24-h idrarda protein:** 24 saatlik idrarda protein atılımı

Nefrotik düzeyde proteinüri saptanan yedi hastadan (% 3) üçünde IgA nefriti, ikisinde MPGN, birinde minimal glomerüler hasar ve birinde HSP nefriti saptandı (Tablo 9). Bu hastaların biri hariç tümünde immünsupresif tedavi ve/veya anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) tedavisi ile proteinüri düzelirken, biyopsi sonucuyla IgA nefriti tanısı konan ve 96 aydır izlenen bir hastada immünsupresif tedaviye gerek duyulmaksızın sadece ACEİ ile proteinüri geriledi.

Nefritik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrar protein atılımı 4-40mg/m²/saat arasında) 53 (%22,4) hastada saptandı (Tablo 9). Bu hastalardan 38'inde (beş hastada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile birlikte, dokuz hastada idrar metabolik risk faktörleriyle birlikte, altı hastada makroskopik, onaltı hastada mikroskopik hematüriyle birlikte olan proteinüri ve iki hastada taş nedeniyle izlenirken saptanan proteinüri), başlangıçta nefritik düzeyde saptanan proteinürinin kısa süreli olduğu görülüp izlemde kendiliğinden düzeldiği görüldü. Nefritik düzeyde proteinüri saptanan hastaların yedisinde AGN tanısı kondu ve hepsinde semptomatik tedavi sonrasında proteinürinin de düzeldiği görüldü. Bu hastalarda izlem süresi 2-84 ay arasında değişiyordu. Bir hastada mezangioproliferatif glomerülonefrit tanısıyla ve yine bir hastada IgA nefriti tanısıyla başlanan immünsupresif tedaviyle proteinüri geriledi. Renal biyopsi ile üç hastada Alport sendromu tanısı konarak, ACEİ tedavisi başlandı ve semptomatik izlem kararı alındı. Nefritik düzeyde proteinürisi olan hastaların

altısında antiproteinürik ve renal protektif etkilerinden yararlanılmak amacıyla ACEİ tedavisi uzun süreli olarak kullanılmak üzere başlandı.

Bazı hastalarda 24 saatlik idrarda protein tayininden önce, idrarda spot protein/kreatinin oranları bakıldı ve dördünde nefrotik düzeyde (spot idrar protein/kreatinin oranı >2 mg/mg) olmak üzere 33 hastada yüksek bulundu (Tablo 9). Bu hastalardan 10'unda 24 saatlik idrarla proteinüri varlığı doğrulandı. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan dört hastadan ikisinde HSP nefriti, birinde AGN, birinde biyopsi yapılarak IgA nefriti tanısı konulup, üç hastaya pulse steroid ve oral steroid tedavisi başlandı. İzlemde bakılan 24 saatlik idrar proteinlerinin normal sınırlara indiği ve daha sonra tekrarlamadığı görüldü.

IgA nefriti tanısı almış beş hastanın dördünde iv steroid+oral steroid tedavisi başlandı ve hiç birinde sitotoksik ajana ihtiyaç duyulmadı. Birinde ise sadece ACEI kullanıldı. Toplam beş hastada Alport sendromu tanısı kondu. Bunların üçünde 24 saatlik idrarda proteinüri saptanarak ACEI tedavisi başlandı, IgA vaskülit (HSP) saptanan üç hastada iv steroid + oral steroid tedavisi ile hematüri ve proteinüri düzeldi, bir hasta ise ACEI tedavisiyle izlendi. 1 ay-2 yıl arasındaki izlemde bu hastaların hiçbirinde sitotoksik ajana ihtiyaç duyulmadı.

4.3. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri:

Hastalara idrar incelemelerinin ardından radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak tanısal yaklaşımda bulunulmaya çalışıldı. Hastaların 227'sine (%94) ultrasonografi yapıldı. 157 (%66) hastada normal olarak değerlendirildi. Otuzyeddi (%15,6) hastada üriner sisteme yönelik yapılan en az bir USG 'de boyutları 2 mm – 1,5 cm arasında değişen taş, 12'sinde (%5) evre 1 pelvikalisiyel dilatasyon, ikisinde evre 2 ve evre 3 pelvikalisiyel dilatasyon, 10'unda (%4,2) değişen derecelerde renal parankimal hiperekojenite, üçünde enfeksiyonla uyumlu mesane duvarında kalınlaşma, ikisinde renal kortikal kist, ikisinde toplayıcı sitemde kristaloid, birinde parankimal kalsifikasyon (nefrokalsinozis) ve bir hastada tek taraflı atrofik böbrek saptandı.

USG' de taş/kristaloid saptanan ve izleme alınan otuzdokuz hastanın 14'ünde metabolik taş risk faktörü hiperoksalüri iken, 8 hastanın metabolik taş risk faktörü hiperkalsiüriydi. Risk faktörüne yönelik uygun tedavi ile USG takiplerinde hiperoksalürisi olan 11 hastanın ve hiperkalsiürisi olan 5 hastanın taşlarının kısa sürede kaybolduğu görüldü. Hiperoksalüriye eşlik eden 3 mm'lik taşı olan iki hastanın medikal tedavi sonrası idrar oxalat atılımı normale dönerken, USG kontrolü için takibe gelmedikleri görüldü. İdrarda metabolik anormalliği olan dört hastanın taşına yönelik ESWL uygulanırken, diğer hastalarda altta yatan risk faktörüne yönelik semptomatik tedavi altında izlem yapıldı. Parankimal hiperekojenite saptanan dört hastanın ve hidronefrozu olan üç hastanın ise kontrol USG bulguları izlemde normale döndü.

Makroskopik hematürisi olan bir ve mikroskobik hematüri ile takipli bir hastanın ilk USG'lerinde taş görüntüsü olup, herhangi bir tedavi verilmeden diğer USG kontrollerinde taş saptanmadı.

Yüzüç (% 43,5) hastada renal ve pelvik USG dışındaki çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmış olup, 68 hastada DMSA, 19 hastada Doppler USG, 21 hastada VCUG, 11 hastada MAG3 sintigrafisi, 15 hastada IVP, bir hastada DTPA sintigrafisi ve iki hastada sistoskopi yapıldı. 16 hastada DMSA'da, iki hastada doppler USG'de, üç hastada VCUG'de, bir hastada MAG3 sintigrafisinde, yedi hastada IVP'de, bir hastada DTPA'da, bir hastada sistoskopide patolojik bulgu saptandı. Doppler USG yapılan bir hastada nutcracker fenomeni düşündüren görüntü saptandı, ancak izlemde metabolik nedenlere bağlı taş oluştuğu görüldü. DMSA yapılan 68 hastanın; 13'ünde hipoaktif alan(lar), üç hastada böbrek hipoplazisi, MAG3 sintigrafisi ile bir hastada hidronefroz, VCUG yapılan üç hastada vezikoureteral reflü belirlendi. İntravenöz pyelografiyle değerlendirilen hastaların ikisinde pelvikaliektazi, üçünde üretero-pelvik darlık, iki hastada ise taş görüldü. Sistoskopiyle bir hastanın mesane duvarında hemorajik alanlar saptandı.

Tablo 10. İleri Radyolojik İncelemeleri

İLERİ RADYOLOJİK TETKİKLER	NORMAL n	PATOLOJİK n
DMSA	52	16
MAG ³	10	1
VCUG	18	3
IVP	8	7
DOPPLER USG	17	2
SİSTOSKOPI	1	1

DMSA: Dimerkaptosüksinikasıit, **USG:** Ultrasonografi,

VCUG: Voidingsistouretoqram, **MAG-3:** Mercaptoasetiltriglisin,

IVP: İntravenöz Pyelografi

4.4. İmmünolojik Testler:

Çocuklarda akut glomerulonefritin sık görülen glomerüler hastalıklardan olması nedeniyle, hematürisi olan hastalarda bu tanıyı ekarte etmek için kompleman düzeyi (C₃- C₄) ve antistreptolizin O (ASO) düzeyi bakıldı. Hastaların 161'inde (%68) C₃ düzeyi bakılıp, ortalama C₃ değeri 113,8 ± 37 mg/dl olarak saptandı. 20 hastanın C₃ değeri laboratuvarın belirttiği alt sınır olan 79 mg/dl'nin altında saptandı. C₃ düşüklüğü ile izlenen hastaların 17'sinde AGN, ikisinde MPGN gibi kompleman yolunu aktifleştiren glomerülopatiler saptandı. Klinik

olarak AGN bulguları olmayan bir hastada hafif düşük C3 düzeyi izlemde kısa sürede normal sınırlara çıktı ve bu hastada spesifik tanı konamayıp izole mikroskobik hematüri olarak izlendi. Üç hastada ise, başvuruda kompleman düzeyi normal olup, ASO değerinin yüksek olması ve izlemde klinik bulgularının ve proteinürisinin kendiliğinden gerilemesi üzerine geçirilmiş AGN tanısı düşünüldü.

C₄ değeri 164 hastada bakılmış, hastaların ortalama değeri $21,8 \pm 8,7$ mg/dl saptanmıştır. C₄'ün <12 mg/dl olduğu altı hasta saptanmıştır. Bu hastalar mikroskobik hematüri, taşa neden olan metabolik nedenler, IgA nefriti, APSGN tanılarıyla izlenmiştir. Hastaların hiçbirinde lupus nefriti saptanmamıştır.

Antistreptolizin O (ASO) değerine 85 (%36) hastada bakıldı. Hastaların 28'inde hafif yüksek saptandı. Yüksek ASO saptanan hastaların %45'inde AGN tanısı konmuş olup, ortalama değeri 261 ± 105 iu olarak saptandı.

IgA değeri hastaların 120'sinde (%51) bakılıp, ortalama değeri 150 ± 96 mg/dl (min: 18,9 mg/dl-max: 534 mg/dl) olarak saptandı. Hastaların yaş dağılımına göre bütün değerler normal olarak belirlendi.

Lupus nefriti açısından hastaların on birinde bakılan ANA sınırdan pozitif boyanma gösterirken aynı hastalarda bakılan anti-ds DNA negatif geldi. Hastaların hiçbirinde lupus nefriti tanısı konmadı.

4.5. Diğer Testler ve İncelemeler:

Hastaların hematüri etiyolojisi araştırılırken, 13 (%5,4) hastada idrarda aside dirençli bakteri, üç (%1,3) hastada ise idrarda PCR ile tüberküloz basili DNA'sı bakıldı ve tümü negatif saptandı.

Hastaların 86'sında (%36) herediter nefritler açısından hematüriye eşlik edebilecek göz bulgularına bakıldı. İki hastada Alport sendromu için spesifik sayılabilecek göz bulguları tespit edildi. Bir hastanın katarakt ve retina dekolmanı, diğer hastanın ise anterior lentikonusu olduğu görüldü. Renal biyopsi materyalinin elektron mikroskopik incelemesinde Alport sendromu düşünülen bir diğer hastada ise, izlemde gelişen hipertansiyona bağlı retinopati saptandı. Bir başka hastanın da hipertansif retinopatisi erken evrede tanı aldı.

Alport sendromuna eşlik edebilecek işitme kayıpları açısından 87 (%36,5) hasta Kulak Burun Boğaz bölümüne konsulte edilip, dört hastada sensorinöral işitme kaybı tespit edildi.

Göz bulgularının saptandığı üç hastada renal biyopsi sonucu ile Alport sendromu düşünülürken, sensorinöral işitme kaybı olan bir hastanın biyopsi sonucu Alport sendromuyla uyumlu geldi.

Hastaların etiyolojisi araştırılırken bütün hastaların tam kan sayımı ve koagülasyon parametrelerine bakıldı. İzlemde Ig A nefiti tanısı alan bir hastada başvuruda belirgin anemi (Hb: 8,6 g/dl) bulunurken, 60 hastada hafif düzeyde anemi saptandı.

Makroskopik hematüri nedeniyle başvuran hastaların 13'üne renal biyopsi yapıldı. Bu hastaların dördünde IgA nefriti, üçünde MPGN, üçünde nonspesifik glomerüler değişiklik, ikisinde Alport sendromu, birinde HSP nefriti saptandı. Mikroskopik hematüri ile başvuran hastaların 11'ine biyopsi yapıldı ve üçünde Alport sendromu, birinde Ig A nefriti, birinde MPGN, üçünde HSP nefriti, birinde nonspesifik glomerüler değişiklikler, ikisinde ise normal renal histolojik bulgular saptandı.

4.6. Hematüri Bulgusuyla Başvuran Hastalarda Etiyolojik Dağılım

Hematüri nedeni olarak, hastaların 53'ünde (%22,5) izole mikroskopik hematüri, 45'inde (%19,1) glomeruler hastalıklar, 41'inde (%17,4) taş olmadan izole hiperkalsüri veya hiperoksalüri oluştururken, 39'unda (%16,5) altta yatan metabolik risk faktörü olsun veya olmasın gelişen taş hastalığı, 26'sında (%11) izole makroskopik hematüri, 25'inde (%10,6) alt ve üst üriner sistem enfeksiyonları, 7'sinde (%2,9) ise diğer olarak sınıflandırılan böbrek ve idrar yollarının konjenital malformasyonları (3 hasta), renal ven trombozu (iki hasta) tubulointerstisiyel nefrit (TIN) (bir hasta) ve ürogenital sistemde yabancı cisim (bir hasta) gibi hastalıklar tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Nihai Tanı Gruplarına Göre Hastalarımızda Etiyolojik Dağılım, İzlem Süreleri ve Son GFR Değerleri

	n	%	İzlem süresi (ay)	Son GFR ml/dk/1.73 m ²
1. İzole Mikroskopik Hematüri*	53	22,5	16,1 ± 21,6	111,2 ± 21,6
2. Glomeruler Hastalıklar/Renal vaskülit	45	19,1	28,0 ± 28,6	117 ± 20,5
AGN	20	8,5	23,5 ± 20,2	114,1 ± 19,5
IgA	5	2,1	37,8 ± 37,8	107,9 ± 20,6
MPGN	4	1,7	60,5 ± 50,4	119,4 ± 17,2
Alport sendromu	5	2,1	34,8 ± 34,0	131,8 ± 32,8
HSP (IgA Vaskülitü)**	7	3,0	9,7 ± 10,1	119,4 ± 13,5
Minimal glomerüler anormallikler	4	1,7	2,0 ± 1,4	105,8 ± 9,7
3. İzole Hiperkalsiüri/hiperoksalüri (taşsız)	41	17,4	30,4 ± 30,1	111,3±22,4
Hiperkalsiüri	21	8,9	38,4 ± 34,2	112,0 ± 25,3
Hiperoksalüri	20	8,5	22,8±26,1	110,4±19,7
4. Üriner sistem taş hastalığı	39	16,5	26,4 ± 32,6	105,7 ± 15,4
İzole taş hastalığı	17	7,2	20,9 ± 31,3	103,6 ± 17,4
Hiperoksalüri ile birlikte	14	5,9	32,8 ± 32,4	106,0 ± 15,7
Hiperkalsiüri ile birlikte	8	3,4	26,3 ± 37,6	108,2 ± 13,1

5.İzole Makroskopik Hematüri	26	11	16,2 ± 26,7	99,3 ± 16,5
6.Üst ve Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları	25	10,6	21,7 ± 34,0	102,7 ± 13,5
7.Diğer nedenler	7	2,98	9,8 ± 10,1	105,2 ± 18,2
Böbrek ve idrar yollarında konjenital malformasyonları (CAKUT)	3	1,3		
Renal ven trombozu	2	0,84		
Tübülointerstisyel nefrit	1	0,42		
Travma (yabancı cisim)	1	0,42		
TOPLAM	236	100,0	23,4 ± 29,6	109 ± 19,8

***HSP**: Henoch-Schönlein Purpura, **MPGN**: Membranoproliferatif glomerülonefrit, **IgA Nefriti**: İmmüoglobulin A Nefriti, **AGN**: Akut Glomerülonefrit, **CAKUT**: Böbrek ve İdrar Yollarında Konjenital Malformasyonları, **GFR**: Glomerüler Filtrasyon Hızı

*Beş hastada Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ve bir hastada persistan C3 düşüklüğü

**Yedi hastadan dördünde biyopsiyle tanı konan HSP nefriti

Hastalarımızda başvuru bulgusu olarak hematüriye neden olan ve Tablo 11'de özetlenen etyolojik nedenler detaylı olarak değerlendirildiğinde, en sık nedenin asemptomatik mikroskopik hematüri (53 hasta, % 22,5) olduğu görüldü. Bu hastalarda $16,1 \pm 21,6$ aylık izlem sonunda bakılan GFR değeri $111,2 \pm 21,6$ ml/dk/1.73 m² olup, hastalarda hematüri etiyojisine yönelik olarak bakılan tüm biyokimyasal ve serolojik kan testleri ile idrar metabolitleri ve görüntüleme tetkikleri normal bulundu. İki hastada idrar tetkiklerinde sebat eden mikroskopik hematüri nedeniyle derinleştirilen incelemeler sonrası yapılan biyopside renal histoloji normal olarak değerlendirildi.

İkinci en sık nedeni glomerüler nedenler ve renal vaskülitler oluşturdu ve bu gruptaki 45 (%19,1) hastadan 20'sinde (%8,5) klinik olarak AGN tanısı konmuştur. Bu grupta biyopsi yapılan 22 hastanın beşinde (%3,4) IgA nefriti, beşinde Alport sendromu, dördünde HSP nefriti ve diğer dört hastada ise membranoproliferatif glomerülonefrit tanısı konmuş olup, dört hastada minimal glomerüler değişiklikler izlenmiş olup, spesifik bir tanı konamamıştır.

- AGN'li hastalar ortalama $26,0 \pm 28,6$ ay izlenirken, 15'inde (%75) tanıda hipokomplementemi saptanmış olup (beş hasta düzelmeye döneminde başvurduğu için kompleman değerleri normalin alt sınırında idi), 14 hastada başlangıçta olan hafif BUN, kreatinin yüksekliği ve hafif proteinüri izlemde kısa sürede düzelmiştir. Hastaların ilk tanıdan iki yıldan uzun süre sonra bakılan GFR değerleri $114,1 \pm 19,5$ ml/dk/1.73 m² olarak saptanmıştır

- Sekiz hastada persistan hipertansiyon, hematüri ve proteinüriye eşlik eden normal C₃ değerleri IgA nefriti telkin etmiş ve bu nedenle yapılan renal biyopside beş hastada ışık ve immün floresan mikroskopik bulgular bu tanı desteklenmiştir. Diğer hastalarda saptanan nonspesifik glomerüler değişiklikler spesifik bir tanıyı işaret etmemiştir. ACEI ve ARB ile bir hastada, kortikosteroidli immunsupresyonla üç hastada proteinüri kontrolü ve renal protektif etki sağlanmıştır. Ortalama 37,8 ± 37,9 ay izlenmiş olan hastaların son e GFR değerleri 107,9 ± 20,6 ml/dk/1.73 m² olarak belirlenmiş olup, hepsinin böbrek fonksiyonları düzelmiş, kan basımcı ve proteinürisi kontrol altına alınmıştır.
- HSP'li yedi hastanın üçünde sistemik bulguların yanısıra izole minimal mikroskopik hematürinin görüldüğü hafif renal bulgular saptanıp herhangi bir tedavi başlanmazken, dördünde biyopsi yapılarak HSP nefriti tanısı konmuş ve immünsupresif tedavi ile renin anjiotensin sistemi blokajı yapılmıştır. Tedavi verilen bu hastaların 9,8 ± 10,1 aylık izlem sonrasında son eGFR değerleri ortalaması 119,4 ± 13,5 ml/dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır.
- Makroskopik hematüriyle başvuran iki hastada ve tekrarlayan mikroskopik hematüriyle başvuran üç hastada biyopsi ile Alport sendromu tanısı konmuştur. Bu beş hastanın üçünde hematüriye eşlik eden göz bulguları, birinde sensörinöral işitme kaybı ve yine bir hastada pozitif aile öyküsü saptandı. Ortalama 34,9 ± 34,0 aydır izlenmekte olan hastaların,

kreatinin değerleri stabil olup, son GFR ortalaması $131,7 \pm 32,8$ ml/dk/1.73 m² olarak saptanmıştır.

- Renal biyopsi ile MPGN tanısı konan dört hastada $60,6 \pm 50,5$ aylık izlemde kullanılan immün supresifler ve ACEI/ARB tedavisi ile proteinürinin kontrol altına alındığı ve renal fonksiyon testlerinin korunduğu görülmüştür (son GFR değerlerinin ortalaması $119,3 \pm 17,2$ ml/dk/1.73 m²). Tanıda nefrotik düzey proteinürisi ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma saptanan, ilk GFR değerleri 22,5 ve 66 ml/dk/1.73 m² olarak belirlenen iki hastada kortikosteroid ve sitotoksik ajanla remisyon sağlanmış ve son GFR ortalaması 117-134 ml/dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır.

Üçüncü en sık neden taşın eşlik etmediği, metabolik taş risk faktörleri olarak sayabileceğimiz üriner mineral anormallikleriydi (n=41, %17,4). Hiperkalsiüri 21, hiperoksalüri 20 hastada saptandı. Hiperkalsiürisi olan hastaların 11'inde idrar kalsiyum düzeyine göre hidroklorotiazid tedavisi verilerek takibe göre doz ayarı veya ilaç kesimi yoluna gidildi. Hastaların hiçbirinde ilaca bağlı ciddi yan etki görülmedi veya ilaca yanıtızlık gözlenmedi. Diğer hastalarda ise semptomatik tedaviyle (hidrasyon ve tuz azaltma) düzelme sağlandı.Hastalarda ortalama izlem süresi $38,4 \pm 34,2$ ay olup, tüm hastalar halen takip altında olup, son eGFR değerleri ortalaması $112,0 \pm 25,3$ ml/dk/1.73 m² olarak hesaplandı. İdrar oksalat düzeyi yüksek olan hastalarda 24 saatlik oksalat atılımı $0,99 \pm 1,4$ mmol/gün düzeyinde olup, hiçbir hastada primer hiperoksalüri tip 1 (PH1) telkin edecek düzeylerde yüksek değildi. Ayrıca $22,8 \pm 26,1$ aylık izlem süresi sonunda

hiçbir hastada klinik progresyon (tekrarlayan taş öyküsü, ailede PH tip 1 öyküsü, eşlik edebilecek diğer sistemik anormallikler) ve destekleyici laboratuvar anormallikleri (idrarda belirgin yüksek oksalat atılımı, serum kreatinin düzeyi artışı, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, radyolojik görüntülemelerde taş ve/veya nefrokalsinozis) saptanmadı.

Taş saptanan 39 (%16,5) hastanın yarısı mikroskobik, diğer yarısı da makroskopik hematüri ile başvurdu ve ortalama $26,4 \pm 32,6$ ay süreyle izlendi. Hastaların 14'ünde hiperoksalüri, 8'inde ise hiperkalsiüri saptanarak uygun medikal tedavi başlandı ve takipte taşlar izlenmedi. 17 (%7,2) hastada taşa ait herhangi bir risk faktörü saptanmadı ve bu hastalardan üçünde girişimsel (iki hastada taş kırma, bir hastada perkütan nefrolitotomi) ve diğer 14 hastada uygun semptomatik tedavi ile (hidrasyon ve enfeksiyon tedavisi) taşların ortadan kalktığı görüldü. ESWL uygulanan hastaların ikisi taş tanısıyla izlenirken, üçü altta yatan hiperkalsiüriye yönelik ortalama 4,3 yıl, biri ise hiperoksalüriye yönelik 3 yıl tedavi altında izlenmiştir. Dört hastanın (%24) taş analizi yapılmış olup, bir hastada ürik asit, bir hastada sistin (taş analizi sistin olmakla beraber, sistinüri saptanmamıştır), iki hastada kalsiyum oksalat taşları saptanmıştır. Taş hastalığına eşlik eden tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hastalarda uygun profilaktik antibiyotik tedavi altında tekrarlanan DMSA sintigrafilerinde skar gelişimi saptanmamıştır. Hastaların tümünde renal fonksiyonlar iyi korunmuş olup, hesaplanan son GFR değerleri ortalaması $105,7 \pm 15,4$ ml/dk/1.73 m² olarak belirlenmiştir.

Makroskopik hematüri nedeniyle polikliniğimize başvuran 115 hastanın ilk incelemeleri sonucunda herhangi bir tanı konamayan 26'sı (%11) izole makroskopik hematüri olarak takibe alındı ve $16,2 \pm 26,7$ aylık izlem sonunda yine herhangi bir spesifik tanıya ulaşılamadı. Hastaların tamamında bu yakınmanın da düzelmiş olduğu gözlemlendi. Hastaların bakılan son GFR ortalaması $99,3 \pm 16,5$ ml/dk/1.73 m² olarak hesaplandı.

Hematüri nedeniyle başvurup klinik bulguları, idrar analizi ve idrar kültürü sonuçlarıyla idrar yolu enfeksiyonu tanısı konup, uygun tedaviyle izlenen 25 (%10,6) hastanın beşinde DMSA sintigrafisinde skarı gösteren hipoaktif alanlar saptanmış, bir hastada altta yatan nedenin evre 5 vezikoüreteral reflü (VUR), bir hastada ise üreteropelvik darlık olduğu görülmüştür. Hastalar ortalama $21,7 \pm 34,0$ ay izlenmiş olup son GFR değerlerinin ortalaması $102,7 \pm 13,5$ ml/dk/1.73 m² olarak hesaplanmıştır.

Hematüri nedeniyle başvuran 236 hastanın yedisinde nadir saptanan nedenler dikkati çekmiştir. Üç hastada mikroskobik hematüriye eşlik eden ve hidronefroza seyreden konjenital idrar yolu anomalileri (CAKUT), iki hastada yenidoğan döneminde umbilikal kateterizasyon komplikasyonu olarak gelişen renal ven trombozu, 6,5 yaşındaki bir hastada vajendeki yabancı cisim ve 15 yaşındaki bir hastada intihar girişimi nedeniyle alınan ilaca bağlı tübulointerstisyal nefrit etiyolojisi oluşturmuştur. Bu gruptaki hastalar ortalama $9,8 \pm 10,1$ ay izlenmiş olup son GFR değerlerinin ortalamasının $105,2 \pm 18,2$ ml/dk/1.73 m²

olduğu görülmüştür. Hastaların tamamı halen izlenmekte olup, renal fonksiyonları tamamen normaldir.

Tablo 12: Hastaların İlk - Son GFR Ortalama Değerleri

	İlk e GFR Ortalaması ml/dk/1.73 m ²	Son e GFR Ortalaması ml/dk/1.73m ²
İzole Mikroskopik Hematüri	103,7 ± 20,5	111,2 ± 21,6
Glomerüler Hastalıklar/Renal Vaskülit	101,4 ± 38,4	117 ± 20,5
İzole Hiperkalsiüri/Hiperoksalüri (taşsız)	104,5 ± 27,6	111,3 ± 22,4
Üriner Sistem Taş Hastalığı	95 ± 18,6	105,7 ± 15,4
İzole Makroskopik Hematüri	96,4 ± 19,4	99,3 ± 16,5
Üst ve Alt Üriner Sistem Enfeksiyonları	92,2 ± 21,2	102,7 ± 13,5
Diğer Nedenler	87 ± 33,4	105,2 ± 18,2
Toplam	99,5 ± 26,3	109 ± 19,87

Hastaların nihai tanıları incelendiğinde grupların ilk GFR değerleri ile son GFR ortalama değerleri arasında sayısal olarak farklılık saptansa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Hastaların nihai tanıları ile hematüri süresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hematüri bulgusu dört aydan ve iki yıldan uzun süren iki ayrı grupta yer alan toplam 30 hastada nihai tanı çeşitlilik göstermekte olup, ilk grupta izole mikroskopik hematüriden Alport sendromuna, ikinci grupta ise yine izole mikroskopik hematüriden MPGN'ye kadar değişen bir spektrumda farklı tanıların yer aldığı görüldü.

Nihai tanısı belirlenen ve belirlenemeyen hastaların hematüri süresi ve şiddeti açısından fark yoktur ($p>0,05$). İzole mikroskopik hematüriyle takipli hastaların %60'ında hematüri süresi bir aydan kısayken, %86'sında üç aydan kısa sürmüştür. Diğer en sık neden olan glomerüler hastalık/renal vaskülitli hastalarda ise %70'inde bir aydan kısa hematüri saptanırken; %87'sinde üç aydan kısa sürmüştür.

5.TARTIŞMA

İdrarda artmış eritrosit varlığı veya kanın bulunması hematüri olarak tanımlanır. İdrarda görünür renk değişikliğinin olması ya da idrarda kan gelmesi hem aile hem de çocuk için endişe verici bir durumdur. Bazen tesadüfen yapılan idrar tetkiğinde saptanabilir ve mikroskopik hematüri olarak adlandırılır. Mikroskopik incelemede 40'lık büyütmede beşten fazla eritrosit varlığı olarak tanımlanır. Büyük büyütme alanında 5-10 eritrosit saptanması anlamlı kabul edilse de, mikroskopik hematüri tanımlamasında ortak bir görüşe varılamamıştır (4).

Vehaskari ve arkadaşları tarafından okul çağı çocuklarda yapılan çalışmalarda mikroskopik hematüri prevalansı bir veya daha çok idrar örneğinde %3-4 iken, iki veya daha fazla örnek incelendiğinde %1'e düşmüştür (2,118,119). Bu %1'lik hasta grubunun sadece 1/3'ünde altı aydan daha uzun süre idrar incelemesinde eritrosit varlığı saptanmıştır.

İki ile üç hafta süresince yapılan 2 veya 3 idrar incelemesinde mikroskopik hematürinin saptandığı hallerde ileri inceleme önerilir (11). Bizim kliniğimize başvuran hastalardan yarısından çoğunda (%60) iki haftadan kısa süreli hematüri yakınması mevcuttu. Hastaların %13'ünde üç aydan uzun, ancak %3'ünde iki yıldan uzun süren hematüri yakınması saptandı. Glomerüler hematürisi olan hastaların yarısında hematüri iki hafta altında sürerken, izole mikroskopik hematüri olarak izlediğimiz hastaların %85'inde üç ay altında, izole makroskopik

hematürili hastaların %80'inde bir ay altında sürdüğü görüldü. Hastaların hiçbirinde izlem süresi sonunda böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmadı. Vivante ve arkadaşları çalışmalarında uzun dönem izlem sonunda mikroskopik hematürili hastaların içinde persistan asemptomatik izole mikroskopik hematürili hastaların %0,7'sinde son dönem böbrek hastalığı geliştiğini, izole asemptomatik mikroskopik hematürili hastaların ise %0,04'ünde son dönem böbrek yetmezliği geliştiğini göstermişken, persistan mikroskopik hematürinin son dönem böbrek hastalığı riskini arttırdığı sonucuna varmıştır (120). Bizim çalışmamızda hematürisi belirli bir nedene bağlanabilen hastaların %70'inde hematüri süresi bir ay altında sürdüğü görülmüştür. Hastaların hematüri süresi ve şiddeti ile nihai tanılar arasında ilişki kurulamadı ve tüm hastalarda prognozun iyi olduğu görüldü.

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerindeki özellikler, genetik geçişi olan hastalıklar açısından büyük önem taşımaktadır. Hastalarımızın %20'sinde anne ve baba arasında akrabalık saptandı. Yakın ve daha uzak tüm akrabalarda en sık saptanan hastalığın taş ve hiperkalsiüri olduğu görüldü (toplam 86 hasta). Taş hastalığı olan çocukların %64'ünde ailede de taş hastalığı olduğu saptandı. Çalışmamızın sonuçlarıyla paralel olarak yine ülkemizden Alpay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada taş hastalığı olan pediatrik hastaların %50'sinde pozitif aile öyküsü olduğu görülmüştür (121). Hastalarımızın soygeçmişinde üriner sistem taş hastalığından sonra ikinci sıklıkta saptanan hastalık, uzak akrabalarında görülen son dönem böbrek hastalığıydı (SDBH, 25 hasta). Birinci derecede akrabalarından ise üçünde SDBH kaydedildi. Bu durum yetişkin

popülasyonda sıklığı giderek artmakta olan kronik böbrek hastalığı ile ilişkilendirilebilir (122).

Biyopsiyle Alport sendromu tanısı koyduğumuz beş hastadan birinin soygeçmişinde SDBH saptanan iki akrabasının olduğu ve bu hastalarda da altta yatan böbrek hastalığının (halasında kanıtlanmış, babasında ise muhtemel) Alport sendromu olduğu görülmüştür. Diğer üç hastanın ise, birinde yakın, ikisinde uzak akrabada SDBH öyküsü mevcuttu. Bu hastaların primer böbrek hastalıkları ile ilgili detaylı bilgiye erişilemedi.

Fizik muayeneden elde edilebilecek ipuçları hematüriye neden olan hastalığın ciddiyeti açısından fikir verebilir. Hematüri nedeni olan glomerüler hastalıkların fizik muayene bulguları hipertansiyon, ödem, hızlı kilo alımı, anazarka tarzı ödem veya solunum sıkıntısı olabilir. Sistemik hastalıklara sekonder glomerüler patoloji geliştiğinde bunlara ek olarak sistemik bulgular (ateş, artralji, artrit, purpura, tekrarlayan sinüzit ve burun kanaması atakları, malar rash, pulmoner kanama, vb.) eklenir. Travmanın atlanmaması açısından genital bölgenin incelenmesi gerekirken, idrar yolu enfeksiyonları veya eşlik eden taş hastalığı suprapubik hassasiyet, kostavertebral açığı hassasiyeti, kolik ağrı yapabilir. Renal ven trombozu veya Wilms tümörü renal lojda ele gelen kitle ile başvurabilir. Çalışmamıza dahil olan hastaların büyük çoğunluğunda (% 87,3) fizik incelemede patolojik bulgu saptanmamıştır. Akut poststreptokoksik glomerülonefritli hastalarda hipertansiyon çeşitli çalışmalarda %64-82 oranında saptanmıştır (Rajajee ve arkadaşlarının seksenli yıllardaki çalışmasında %82,

Sarkissian ve arkadaşlarının doksanlarda yaptığı çalışmada %72 ve Becquet ve arkadaşlarının iki binli yıllardaki çalışmalarında %64) (123). Çalışmamızda fizik muayenesinde ödem ± hipertansiyonu olan hastaların çoğunda glomerüler hastalık saptanırken, kostavertebral açığı hassasiyeti bulunan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu ve taş ile izole mikroskopik/makroskopik hematüri gözlemlendi. Ödem ve hipertansiyonun birlikte görüldüğü hastalarda akut nefritik sendrom ayırıcı tanısı ile ileri incelemelerde APSGN'ye ulaşılrken, purpura ve artritli bütün hastalarda HSP (IgA vaskülit) tanısına ulaşıldı. IgA vaskülit ve AGN halen sık görülen enfeksiyonlarla tetiklenen hastalıklar olarak dikkat çekmektedir. Gerçekten de grup A streptokoklar APSGN'de kanıtlanmış etken olup, sıklıkla HSP'yi de tetiklemektedir. Masuda ve arkadaşlarının çalışmalarında Henoch-Schönlein nefritli çocukların %30'unda kültürde *Group A Streptokok* saptanırken, serum Antistreptolizin-O titrelerinin de çoğunlukla pozitif olduğu görülmüştür. Bu hastaların %30'unda mezengiumda nefrit ilişkili plazmin antikorlarının pozitif boyandığı da belirlenmiştir (124).

Asemptomatik mikroskopik hematürinin, nadiren altta yatan bir böbrek hastalığı nedeni olduğu düşünülür. Gizli bir glomerüler hastalığın göstergesi olan mikroskopik hematürinin izlemlerde hipertansiyon ve proteinüri gibi anlamlı klinik bulgulara eşlik ettiği görülür. Chow ve arkadaşlarının asemptomatik izole mikroskopik hematürili 90 hasta üzerinde yaptığı çalışmada iki yıllık izlem sonunda hastaların %22'sinde yeni başlayan proteinüri, hipertansiyon ve kronik renal yetmezlik gibi renal patolojiyi işaret eden bulguların geliştiği görülmüştür. %18'inde ise biyopsiyle glomerüler patoloji saptanmıştır (125). Feng ve

arkadaşlarının persistan asemptomatik izole hematürili 351 çocuk hastayı içeren çalışmasında hastalar; asemptomatik izole mikroskopik hematürinin görüldüğü 215 hasta ve persistan asemptomatik mikroskopik hematüri, rekürren makroskopik hematüri ve/veya proteinürinin eşlik ettiği 136 hasta olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. İzole asemptomatik mikroskopik hematürili hastaların %6'sında hipertansiyon, belirgin proteinüri veya renal fonksiyonlarda bozulma gibi renal bir patolojiyi işaret eden bulgular gelişirken; persistan mikroskopik hematüri, rekürren makroskopik hematüri ve/veya proteinürili hastaların %22,8'inde benzer bulgular görülmüştür (126). Bu nedenle izole mikroskopik hematürili hastaların takibinde kan basıncı ölçümü, idrar analizi, idrar protein tayini ve böbrek fonksiyon testlerinin takibi önerilebilir. Ancak mikroskopik hematüriye eşlik eden makroskopik hematüri ve/veya proteinüri kronik böbrek hastalığı gelişimi için önemli bir risk faktörü olabilir ve bu bulguları gösteren hastalarda daha ciddi bir takip şarttır.

Hastalarımızda başvuru bulgusu olarak hematüriye neden olan en sık neden, asemptomatik mikroskopik hematüriydi (53 hasta, % 22,5). Bu hastaların 16'sında hematüriye başvuruda nefritik düzey proteinüri de eşlik ederken, hiçbirinde nefrotik proteinüri saptanmadı. Asemptomatik mikroskopik hematürili hastaların %67,9'unda aşikar mikroskopik hematüri (6-50 eritrosit/bba), %22,5'unda silme eritrosit (100 eritrosit/bba) saptandı ve ortalama bir buçuk-iki yıllık izlem sonunda yapılan bütün tetkikler normal saptanarak hastaların böbrek fonksiyonlarının korunduğu görüldü. Bu sonuç, izole mikroskopik hematüri olgularında izlemde bulgular değişmediğinde prognozun iyi olacağını

göstermektedir. Hastalarımızda hematüri etiyojisinde en sık saptanan neden asemptomatik izole mikroskobik hematüri (%22,5) iken, izole makroskopik hematüri ise %11 hastada saptanmıştır. Hastalık akıbetini doğru olarak değerlendirebilmek için hastalarda en az üç yıllık takip olması gerektiği düşünülmüş, bu nedenle Aralık 2011'den sonra aynı bulguyla başvuran hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. Ancak çalışmaya alınan hastalarda da izlem süresi ortalama iki yıl bulunmuştur. Bu durum izole mikroskopik hematürisi olan bazı hastaların önerilen kontrollere gelmemesinden kaynaklanmıştır.

Çalışmamızda ikinci en sık etiyojik neden olarak hastaların 45(%19,1)'inde glomerüler nedenler ve renal vaskülitler saptanmış olup; %42,2'sinde aşikar mikroskopik hematüri (6-50 eritrosit/bba), % 53,3'ünde mikroskobik incelemede silme eritrosit saptanmıştır. Hastaların 11'inde nefrotik düzey proteinüri, 16'sında nefritik düzey proteinüri saptandı. 2014 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada, 7-14 yaş arası 112 asemptomatik hematürili çocukta yapılan renal biyopsi sonucunda izole mikroskobik hematürili hastaların çoğunda (%60) glomerülde minimal değişiklik saptanırken, hematüri ve proteinürinin birlikte görüldüğü hastalarda ise en sık IgA nefropatisi saptandığı görülmüştür (127). Bizim çalışmamızda glomerüler hematürili hastaların 20'sinde (%8,5) klinik olarak AGN tanısı konmuştur. Bütün dünyada APSGN halen en sık görülen akut glomerulonefrit sebebi olup, çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Sosyoekonomik durumu iyi olmayan bölgelerde Carapetis ve arkadaşları tarafından insidansı erişkinlerde yılda yüz binde 24 olarak saptanmış olup, yeni vaka serilerinde insidansı yüz bin hastada 9,5-28,5 arasında

saptanırken, gelişmiş ülkelerde insidansın azaldığı görülmüştür. İtalya’da yapılan bir çalışmada insidansı yüz binde 0,3 olarak saptanmıştır (52,108). Hastalık asıl olarak çocukluk yaş grubunda görüldüğünden insidansı yetişkinlere göre çok daha fazladır. Asemptomatik olgular semptomatik olgulardan daha sık olduğundan insidansı tam olarak bilinmemektedir.

AGN riski 5-12 yaş arasındaki çocuklarda yüksekken, üç yaş altında nadir görülür (52). Prezentasyonu asemptomatik mikroskopik hematüriden, çay-kola rengi idrar, proteinüri, ödem, hipertansiyon ve akut böbrek hasarının birlikte olduğu akut nefritik sendrom kliniğine kadar değişebilir. Sıklıkla kendini sınırlayan bir hastalıktır ve çoğunlukla prognozu iyidir. Bilinen en eski böbrek hastalıklarından biridir. Son yıllarda epidemiyolojisinde oluşan bu değişiklik yeni açığa kavuşan nefritojenik antijenlerin özelliklerinden kaynaklanabilir. Son yıllarda çeşitli biyopsi serilerinden elde edilen çalışmalarda streptokok enfeksiyonunda çoğunlukla sorumlu antijenin nefrit ilişkili plazmin antijen olduğu gösterilmiş iken, AGN’in karakteristik subepitel depolanmasından ve glomerülonefrit patogenezinin asıl sorumlu antijenin pirojenik eksotoksin olduğu öne sürülmüştür (52). Hastalığın prevalansının yüksek olduğu bölgelerde indeks vakayla ev içi temasının olduğu kişilerde profilaktik antibiyotik kullanımı gündeme gelmiştir (52). Bizim hastalarımızın başvuruda yedisinde 24 saatlik idrar proteini nefritik düzeyde saptanırken, ikisinde spot idrar protein kreatinin oranı nefritik ve nefrotik değerlerde bulundu. Hastaların başlangıç döneminde %75’inde hipokomplementemi, %75’inde yüksek ASO değerleri bulundu (ortalama değeri 261 ± 105 IU), toplam 14 hastada ise hafif renal bozukluk saptandı, ancak

konservatif tedavi ile tamamı düzeldi. AGN tanısı alan 20 hastanın hiçbirinde biyopsi ihtiyacı doğmadı. Hastaların ortalama yaşı $8,8 \pm 3,2$ yıl idi ve dört yaş altında AGN gelişen hasta saptanmadı. İki yıllık izlem süresi sonrası GFR değerleri $114,1 \pm 19,5$ ml/dk/1.73 m² olarak saptanmış olup hepsinin uzun dönem prognozu iyiydi. Bu durum hastaların erken dönemde hekime başvurmaları nedeniyle uygun tedaviye erken dönemde başlanmasından, hastaların uygun şekilde izlenmesinden ve klinik olarak GABHS enfeksiyonu saptandığında uygun antibiyotik tedavisinin verilmesinden kaynaklanabilir.

Makroskopik veya mikroskopik hematüri çocuklukta diğer bir glomerüler hastalık olan Alport sendromunun genellikle başlangıç bulgusudur. Herediter bir nefrit olan Alport sendromunda egzersiz ya da üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen tekrarlayan makroskopik hematüri atakları çoğunlukla 15 yaş öncesinde başlar. Hayatın ilk dekadında başlayan bilateral işitme kaybı progresif seyir gösterir. Yaşla birlikte proteinüri ve renal yetmezlik gelişir. Karakteristik göz tutulumu anterior lentikonus olup, makül çevresinde sarı lekelerin oluşumu şeklinde retinal değişiklikler de izlenebilir. Bazı hastalarda nonspesifik korneal değişiklikler de saptanır (128). Çalışma grubumuzda beş hastada Alport sendromu tanısı koyulmuş olup bu hastaların üçünde göz tutulumu, birinde sensörinöral işitme kaybı bulundu. Bu hastaların üçüne ACEİ başlanarak proteinüri kontrol altına alınıp, kreatinin değerleri normal sınırlarda tutuldu, diğer ikisi ise proteinüri gelişmeksizin takip edilmeye devam etti. Üç yıllık izlemde son GFR ortalaması $131,7 \pm 32,8$ ml/dk/1.73 m² olarak saptanan hastaların böbrek fonksiyonlarının korunduğu görüldü. Bilinen bir tedavisi henüz bulunmayan

Alport hastalığı olan hastalarımızda düzenli takibin bu sonuçların alınmasında en önemli faktör olduğu düşünüldü.

Çocukluk çağı vaskülitlerinden en sık görüleni olan IgA vaskülitinde (HSP) renal tutulum, hastaların %20-100'ünde görülür (129). Hastalarımızın %3'ünde HSP tanısı konurken dört hastada gelişen proteinüri sonucu yapılan biyopside nefrit saptandı. Bu hastalarda immunsupresif tedavi başlandı ve uzun dönemde hastaların böbrek fonksiyonlarının korunduğu görüldü. HSP'li çocuklarda çoğunlukla mikroskobik hematüri ve hafif proteinürinin olduğu, ciddi böbrek hastalığına ilerlemeyen bir klinik prezentasyon vardır. Nickavar ve arkadaşları tarafından, makroskopik hematüri ve hafif proteinürisi olan hastalarda ciddi gastrointestinal bulgular dahi olsa, hafif patolojik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (129). Proteinürinin artışı ve renal patolojik bulgular arasında pozitif korelasyon bulunduğu öngörülerek artan proteinürili hastalarda böbrek biyopsisiyle yakın klinik izlem önerilir.

IgA nefropatisi sık görülen glomerulonefritlerdendir. Erişkinine göre çocuklarda daha benign bir seyir olduğu düşünülse de, çalışmalarda 20 yıllık izlemde hastaların %20-25'inde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği görülmüştür. Az veya hiç proteinürisi olmayan IgA nefropatili hastalarda renal hastalığın genellikle ilerleme riski düşüktür. Progresif hastalığın klinik risk faktörleri; hipertansiyon, proteinüri >1.0 g/gün, erkek cinsiyet ve persistan mikroskopik hematüri olarak belirlenmiştir (50). Ancak, ilerleyen proteinüri ve böbrek yetmezliği uzun vadede hastaların önemli bir bölümünde gelişebilir.

Aşık proteinüri ve/veya serum kreatinini yüksek olan hastalarda, son dönem böbrek hastalığına ilerleme 10 yılda yaklaşık % 15 - 25 ve 20 yılda %20 - 30 oranında gelişmektedir (90). Kamei ve arkadaşlarının 2011’de yayınladıkları bir makalede, hastalığın 20 yıllık izleminde erişkin popülasyonda %20-50 oranında renal hasara ilerlediği, pediatrik hasta grubundaki 15 yıllık izlemde ise bu oranın %11 olduğu belirtilmiştir (130).

IgA nefropatisinin tanınması, tedavi planını belirlemek ve son dönem renal hasar gelişimini önlemek açısından önemlidir. İzole hematürisi olup uzun süreli izleminde proteinürisi gelişmeyen hastalara belirli bir tedavi uygulanmaz. Klinik çalışmalarda hipertansiyon, proteinüri (1–3g/gün) ve glomerüler filtrasyon hızında azalma tedavi planı gerektirir (50).

Yapılan biyopsi sonucunda hastalarımızın beşinde IgA nefropatisi tanısına ulaşılmış, hastaların sadece birinde immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır. IgA nefriti saptanan hastaların dördünde nefrotik düzeyde proteinüri, birinde nefritik düzeyde proteinüri saptanmıştır. En az üç yıllık izlem sonrasında elde edilen GFR değerleri $107,9 \pm 20,6$ ml/dk/1.73 m² olarak belirlenmiş olup, hepsinin böbrek fonksiyonları düzelmiş, kan basıncı ve proteinürisi kontrol altına alınmıştır.

Üriner sistem taş hastalığı çocuklarda ve özellikle infantlarda sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemidir. Pediatrik taş hastalığının endemik olduğu ülkemizde, bir pediatri merkezine başvuran hematüri hastalarda çocukluk çağı taş hastalıkları insidansı %6,7 çıkmıştır (131). Ülkemizde yapılan bir

çalışmada çocuklarda saptanan kronik böbrek hastalığı nedenlerinin %8'ini taş hastalığı oluşturduğu görülmüştür (94). Ülkemizden bir diğer çalışmada ise, kronik periton diyalizi uygulanan son dönem böbrek yetmezliği olan çocuk hastaların etiolojisinde taş hastalığının oranı %4,5 olarak saptanmıştır (33).

Böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen ciddi sonuçların önlenmesi için taş hastalığının altta yatan etiyolojik risk faktörlerinin ortaya çıkarılması gereklidir. Çocukluk çağı taş hastalıkları çoğunlukla metabolik bozukluklar sonucu gelişirken, kontrol altına alınmayan metabolik risk faktörleri tekrarlayan taş oluşumunu tetikler. Son yıllarda ülkemizin güneydoğusunda yapılan bir çalışmada taş hastalarının %83'ünde metabolik risk faktörü saptanmışken, bizim kliniğimizde 2005-2012 yılları arasında hematüriyle başvurup taş hastalığı saptanan hastaların %55'inde altta yatan bir metabolik risk faktörü saptanmıştır. Bu durum hematüri etiolojisinde taş hastalığı kadar izole artmış metabolit atılımının da önemli olduğunu düşündürür.

Hiperoksalüri primer ve sekonder nedenlerle gelişebilen bir idrar metabolik anormalliği olup, asıl olarak önemi tekrarlayan taş ve nefrokalsinozisle seyredip, sistemik oksalozis ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile sonuçlanan primer hiperoksalüri tip 1 olgularındaki tanısal ve tedaviye yönelik yaklaşımın özelliğinden kaynaklanmaktadır. Primer hiperoksalüride 24 saatlik idrar oksalat atılımı $>1.0 \text{ mmol}/1.73 \text{ m}^2/\text{gün}$ ve bazı olgularda $2.0 \text{ mmol}/1.73 \text{ m}^2/\text{gün}$ düzeyine kadar yükselebilmektedir (tanısal düzey $>0.5 \text{ mmol}/1.73 \text{ m}^2/\text{gün}$). Primer hiperoksalüri tip 1 olgularında böbrek yetmezliği geliştiğinde, genetik defekt karaciğer kökenli alanin glioksilat transferaz enzimi olduğundan hastalarda izole

böbrek nakli, böbrek yetmezliğinin yeniden gelişmesini önleyemeyeceği için karaciğer ve böbrek nakli gerekmektedir. Tip 2 de ise böbrek yetmezliği geliştiğinde izole böbrek nakli ile düzelme sağlanabilmektedir. Bu nedenle primer hiperoksalüri tanısı ve tip tayini oldukça önemlidir. Ancak bu hastalarda öncelikli bulgu hematüriden çok, erken yaşlardan itibaren tekrarlayan taş öyküsü ve nefrokalsinozis (sistemik oksalat birikimine bağlı) olup, hematüri etiyolojisinde öncelikli bir tanı olarak düşünülmemektedir (111). Hastalarımızın taşı olsun olmasın 34 (%14,4)'ünde hiperoksalüri saptanmış olup 14'ünde eşlik eden taş hastalığı mevcuttu. Hastaların 24'ünde sadece B6 vitamini, taşın da eşlik ettiği dört hastada asıl olarak hiperkalsiüri düşünülmüş olup, tedavide tiyazid ve B6 vitamini birlikte kullanıldı. Ayrıca hiçbir hastada klinik progresyon (tekrarlayan taş öyküsü, ailede PH tip 1 öyküsü, eşlik edebilecek diğer sistemik anormallikler) saptanmadı.

Hiperoksalüri saptanan hastalarımızda idrarda oksalat atılımının primer hiperoksalüri tip 1'de beklenen düzeylerin çok altında olması ve takipte hastaların hiçbirinde bu düzeylerde anlamlı artış olmaması, nefrokalsinozis veya oksalozis gelişmemesi nedeniyle; diğer bulguların eşlik etmediği izole hafif yüksek oksalat düzeyleri saptanan hastaların dikkatle izlenmesi gerektiği düşünülmekle beraber, uzun dönemde herhangi bir sorunla karşılaşmayacağı öngörülmektedir. Hematürinin yanında yukarıda sayılan diğer bulguları da olan hastalarda detaylı inceleme yapılmalıdır. Çalışmamızda dikkat çeken bir diğer husus da; hafif yüksek oksalat düzeyi saptanan hastalarda, idrar yolu enfeksiyonu, Alport sendromu, Henoch-Schönlein nefriti gibi diğer olası tanıların konmuş olmasıdır.

Bu durum hafif yüksek oksalat düzeyi saptanan hastalarda olası tanılarının gözden kaçırılmaması gerektiğini vurgulamak açısından önemlidir.

Hoppe ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada primer hiperoksalüri tip 1 tanısı genetik olarak tespit edilen 12 hastaya B6 vitamini 5 mg/kg/gün -20 mg/kg/gün kadar değişen dozlarda uygulanarak idrar oksalat atılımında ancak %30 azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların yüksek hiperoksalürileri olmaması ve diyet/hidrasyon ve medikal tedaviyle tamamen düzelmeye görülmesi diğer nedenleri ön plana çıkarmıştır. Metabolik risk faktörü olarak hiperoksalüri belirlendiğinde primer hiperoksalüri dışındaki sekonder etiyolojiler de araştırılmalıdır. Diyetle oksalat alımında (çay, kola, fındık, kakao, kahve, ıspanak) artış veya oksalat oluşumunu indükleyen madde (vitamin C ve hazır konsantre meyve suları) alımında artış, intestinal emiliminde artış ve intestinal mikrofloranın değişmesi gibi nedenlerden kaynaklanabilir (70). Duncan ve arkadaşları gönüllü bir grupta oksalatlı besin alımından sonraki 6 saatte oksalat atılımında artışı saptamış, tedavi amacıyla oksalatı parçalayan bir bakteri olan *Oksalobakter formigenesi* ağızdan uygulayarak idrar oksalat/kreatinin oranının azalttığını tespit etmişlerdir (132). Aynı çalışmada bir hastada oksalatın parçalanmasından sorumlu *O. Formigenes*'in tam kolonizasyonunun sağlanmasıyla, zamanla idrar oksalat atılımının normale döndüğü görülmüştür. Oksalatın parçalanmasından sorumlu diğer bakteriler *Bifidobakterium lactis*, *Enterococcus faecalis* ve *Eubacterium lentum*'dur (132). Probiyotik kullanımının yaygınlaşması ve bu bakterilerin probiyotiklerin içine girmesiyle pridoksin kullanımı azalabilir. İnsan üzerinde yapılan çalışmaların henüz kısıtlı olması

kullanımını engellemektedir. Bizim kliniğimizde henüz denenmemiş olup, hasta grubumuzda hafif hiperoksalüri saptanan hastaların 25'inde oksalattan fakir diyet ve/veya hidrasyonla düzelme sağlandı.

Hematürinin çocuklarda görülen bir diğer nedeni de hiperkalsiüridir. Hiperkalsiüri taş olmaksızın mikroskopik ve makroskopik hematüriye neden olabilir. Stark ve arkadaşlarının hematüri ile başvurmuş 91 çocuk üzerinde yaptığı bir araştırmada ilk 24 saatlik idrar örneğinde sekiz hastada hiperkalsiüri saptarken, tekrarlayan idrar örneklerinde beş hastada devam ettiğini görmüştür. Bu beş hastanın ikisi başlangıçta mikroskopik hematüriyle başvurmuşken, diğer üçünde makroskopik hematürili yakınması olduğu görülmüştür. Stapleton'ın 215 hematürili hasta üzerinde yaptığı benzer bir çalışmada ise %35 hastada hiperkalsiüri saptanmış; hematüri ve hiperkalsiürinin birlikte görüldüğü hastaların çoğunlukla erkek cinsiyete, ailede taş öyküsüne ve makroskopik hematüriye sahip oldukları görülmüştür (61).

İdrar kalsiyum atılımı gastrointestinal sistem, böbrek ve kemikte çeşitli hormonların kontrol ettiği kompleks olayların sonucunda sağlanır. Kalıtımında bir çok gen sorumlu tutulmasına rağmen, çevresel faktörlerden alınan diyet sorumlu tutulur. Hiperkalsiürili çocuklarda geçmişteki uygulamanın tersine, bugün kalsiyumun beslenmeden kesilmesi önerilmemektedir. Bu durum büyüyen çocukta negatif kalsiyum dengesinin oluşmasına ve kemik minerilazasyonunun azalmasına neden olabilir (133). Çalışma grubumuzda laboratuvar değerlendirmesinde klinik önem taşımamakla beraber, son derece az sayıda

hastada PTH, Mg, Ca, vitamin D, Fosfor düzeyinin normal sınırların hafifçe dışında ölçüm değerleri saptanmıştır.

Hiperkalsiürinin başarı ile düzeltilmesi altta yatan asıl nedenin ortadan kaldırılmasıyla sağlanır. Hiperkalsemik olanlar hiperparatiroidizm nedeniyle PTH veya izole 1,25(OH)₂ vitamin D değerlerindeki değişikliğe bağlı olarak hiperkalsiüriye neden olabileceği gibi, idrarda artmış fosfat kaybı 1,25(OH)₂ vitamin D sentezini uyararak kalsiyumun artmış gastrointestinal emilimine bağlı sekonder hiperkalsiüriye neden olabilir. Dent hastalığı, Bartter sendromu ve Lowe sendromu gibi renal tübül disfonksiyonu ile karakterize bazı hastalıklarda, distal renal tübüler asidozda ve bazı ilaçların kullanılmasıyla da sekonder olarak ortaya çıkarabilir. Hastalarımızın hiçbirinde altta yatan neden olarak bu hastalıklar tespit edilmedi.

Hastaların 21'inde taşın eşlik etmediği izole hiperkalsiüri, 8'inde taşın eşlik ettiği hiperkalsiüri saptandı. Bu hastaların 19'unda hidroklorotiyazid kullanılarak idrar kalsiyum atılımı normale döndürüldü. Diğer 10 hastada ise uygun sıvı alımıyla ve dengeli beslenmeyle hiperkalsiürinin düzeldiği görüldü. Literatürde hiperkalsiüriye çocukların %17-20'sinde 5 yıl içinde taş gelişimi olduğu gösterildiği halde, bizim hasta grubumuzda uygun sıvı/diyet ve ilaç tedavisiyle hastaların taşının tekrarlamadığı görülmüştür.

Ultrasonografi hematürinin değerlendirilmesinde kullanılan ideal bir yöntemdir. Böbrek boyutu, üreterde tortiyozite ve anatomik bozukluğu bağlı staz öncesi genişlemenin izlenmesinde, böbrekte tümör, taş, kist izleminde

yardımcıdır. Pahalı değildir, radyasyon kullanılmaz, sedasyon gerektirmez, ağrısız ve kolay bir işlem olduğundan böbrek ve mesanenin görüntülenmesinde pediatri kliniklerinde ilk başvuru yöntemi. Hastalarımızda USG özellikle hematürinin önemli bir nedeni olan taşın izleminde kullanılmıştır.

Makroskopik hematürili olguların değerlendirilmesi hususuna gelindiğinde; yine iyi bir aile öyküsü ile fizik muayene yanısıra akılcı laboratuvar kullanımının tanı koymak için en doğru yol olarak önerilmektedir. İdiopatik asemptomatik makroskopik hematürinin, çocuklarda asemptomatik makroskopik hematürinin en sık nedeni olduğu ve uzun dönem prognozun iyi olduğu gösterilmiştir (135). Çalışmamızda hastaların 115'inde başvuru nedeni gözle görülür kan iken, 97'sinde mikroskopta bol eritrosit/silme eritrosit saptanmış olup, hastaların %11'inde izole makroskopik hematüriye ulaşıldı. Makroskopik hematüriyle başvurup izole makroskopik hematüri (26 hasta, %11) nedeniyle $16,2 \pm 26,7$ ay izlenmiş olan hastaların en son vizitlerindeki ortalama GFR $99,3 \pm 16,5$ ml/dk/1.73 m² olarak saptanmıştır. Hastaların sadece yedisinde nefritik düzey proteinüri bulunurken hiçbirinde spesifik bir tanıya ulaşılamamış olup izlemde idrar biyokimyasal testlerinin düzeldiği görüldü. Hematüri nedeniyle başvurup klinik bulguları, idrar analizi ve idrar kültürü sonuçlarıyla idrar yolu enfeksiyonu tanısı konup, uygun tedaviyle izlenen 25 (%10,6) hastanın beşinde DMSA sintigrafisinde skarı gösteren hipoaktif alanlar saptanmış olmasına rağmen hepsinde böbrek fonksiyon testlerinin korunduğu görülmüştür.

6. SONUÇLAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Polikliniği'ne 01.01.2005-31.12.2011 tarihleri arasında hematüri bulgusuyla başvuran 236 olgunun 122'si erkek, 114'ü kız olup, ortalama yaşları sekiz ve ortalama izlem süresi iki yıl bulunmuştur. Hastalık akıbetini doğru olarak değerlendirebilmek için hastalarda en az üç yıllık takip olması gerektiği düşünülmüş, ancak bazı hastaların önerilen kontrollere gelmediği tespit edilmiştir.

115 hastada başvuru sebebi makroskopik hematüri, 121 hastada ise çeşitli nedenlerle sağlık kuruluşuna başvurularında bakılarak saptanan mikroskopik hematüridir. Hematürisi belirli bir nedene bağlanabilen hastaların %70'inde hematüri süresinin bir ayın altında olduğu görülmüştür. Bununla beraber hematüri süreleri açısından hematüri etiyojisi belirlenen hastalarla izole asemptomatik hematürili hastalar arasında fark yoktu. Hastaların hematüri süresi ve şiddeti ile de nihai tanılar arasında ilişki kurulamadı.

Çalışmamızda hematüriyle başvuran hastaların yakın-uzak tüm akrabaları dikkate alındığında Türk toplumunda sık görüldüğü bilinen taş hastalığı aile öyküsünde ön plana çıkmıştır. Yine aile bireylerindeki herediter renal hastalık öyküsü ve uzak akrabalarındaki KBH öyküsü dikkat çekmiştir.

Hematüri nedeni olarak, hastaların 53'ünde (%22,5) izole mikroskopik hematüri, 45'inde (%19,1) glomeruler hastalıklar, 41'inde (%17,4) taş olmadan izole hiperkalsiüri veya hiperoksalüri saptanırken, 39 hastada (%16,5) altta yatan

metabolik risk faktörü olsun veya olmasın gelişen taş hastalığı, 26 hastada (%11) izole makroskopik hematüri, 25 hastada (%10,6) alt ve üst üriner sistem enfeksiyonları, 7 hastada (%2,9) ise diğer olarak sınıflandırılan böbrek ve idrar yollarının konjenital malformasyonları (3 hasta), renal ven trombozu (iki hasta), tubulointerstisyel nefrit (bir hasta) ve ürogenital sistemde yabancı cisim (bir hasta) gibi hastalıklar tespit edildi. Olguların Schwartz formülüne göre hesaplanan ilk GFR değerleri ortalaması ile izlemdeki en son GFR değerleri ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca tüm GFR değerlerinin yaşa göre normal aralıkta olduğu görülmüştür.

Hematüri çocuklarda en sık neden olarak saptanan asemptomatik izole mikroskopik hematüri olgularında ortalama 1,5 yıllık izlem sonunda bakılan GFR değeri normal olup, hastalarda hematüri etiyojisine yönelik tüm biyokimyasal ve serolojik kan testleri ile idrar metabolitleri ve görüntüleme tetkikleri normal bulunmuştur. Bu tip olgularda prognozun iyi olacağı öngörülerek gereksiz tetkiklerden kaçınıp, uzun dönem bulguların takibi yeterli olabilir. Bununla birlikte mikroskopik hematüriye eşlik eden makroskopik hematüri ve/veya proteinüri, kronik böbrek hastalığı gelişimi için önemli bir risk faktörü olabileceğinden, bu bulguları gösteren hastalarda daha ciddi bir takip şarttır.

Hematüri bulgusu ile başvuran 236 hastanın, 60'ında nefrotik/nefritik düzeyde proteinüri saptanırken, hastaların sadece 27'sinde hematüriye eşlik eden proteinüri nedeni glomerüler hasara bağlanmıştır. Glomerüler nedenlerin içinde en sık AGN olduğu görülmüştür. Çalışma grubumuzda beş hastada Alport

sendromu tanısı koyulmuş olup, eşlik eden işitme ve görme sorunlarının herediter nefritler açısından uyarıcı olabileceğine dikkat çekmiştir.

Dikkat çeken bir neden de taş olamaksızın metabolik risk faktörlerinin (Örn; hiperkalsiüri) hematürinin etiolojisinde düşünülmesi ve uygun tedavi yaklaşımıyla taş hastalığının endemik olduğu ülkemizde gelişiminin ve tekrarlamasının önlenmesidir.

Sonuç olarak, iyi bir öykü, fizik muayene ve aile öyküsü yanısıra laboratuvar yöntemlerinin akılcı kullanımıyla hematüri etiyojisi aydınlatılabilir. Tüm çabalara rağmen etiyojisi saptanamayan olgularda hematüriye eşlik eden diğer bulgular; yapılacak tetkiklerin belirlenmesinde ve izlem süresininin uzunluğuna karar verilmesinde etkindir.

7. KAYNAKLAR

1. Higashihara E, Nishiyama T, Horie S, Marumo K, Mitarai T, Koyama T at al. Working Group for the Creation of Hematuria Guidelines, Hematuria: definition and screening test methods. *Int J Urol* 2008; 15(4):281-284.
2. Dodge WF, West EF, Smith EH, Bunch H III. Proteinuria and hematuria in school children: epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 1976; 88:327-347.
3. Phadke KD, Vijayakumar M, Sharma J, Iyengar A. Consensus statement on evaluation of hematuria. *Indian Pediatrics* 2006; 43(11):965–973.
4. Wood EG. Asymptomatic hematuria in childhood: a practical approach to evaluation. *Indian J Pediatr* 1999; 66(2):207-214.
5. Gattineni J. Highlights for the management of a child with proteinuria and hematuria. *Int J Pediatr*. 2012:768142.
6. Lieu TA, Grasmeyer HM 3rd, Kaplan BS. An approach to the evaluation and treatment of microscopic hematuria. *Pediatr Clin North Am*. 1991; 38(3):579-592.

7. Moreno JA, Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, et al. Hematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatric Nephrology*, 2015; 1-11.
8. Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 2001; 161(1):25-34.
9. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urologic Clinics of North America*. 2004; 31(3):559–573.
10. Rychlik I, Jancova E, Tesar V, Kolsky A, Lacha J, Stejskal J, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. . *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:3040-3049.
11. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in general pediatric setting. *Pediatrics*. 1977; 59(4):557-561.
12. Pan CG. Evaluation of Gross Hematuria, *Pediatr Clin North Am*. 2006; 53:401–12.

13. Kliegman RM, Stanon BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Clinical Evaluation of the Child with Hematuria. In: Pan CG, Avner ED, editors. Nelson Textbook of Pediatrics 19 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011; 23:1778-1781.
14. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. Lancet 2005; 365:1797-1806.
15. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Egado J, Praga M, Ortiz A, et al. Pathogenesis of glomerular hematuria. World J Nephrol 2015; 4(2):185–195.
16. Peters CA. Urinary tract obstruction in children. J Urol 1995; 154(5):1874-83.
17. Chevalier RL. Perinatal obstructive nephropathy. Semin Perinatol 2004; 28(2):124-131.
18. Chevalier RL, Thornhill BA, Wolstenholme JT. Renal cellular response to ureteral obstruction: role of maturation and anjiotensin II. Am J Physiol 1999; 277(1 Pt 2): 41-47.
19. Chevalier RL, Peach MJ. Hemodynamic effects of enalapril on neonatal chronic partial ureteral obstruction. Kidney Int 1985;28(6):891-898.

20. Chevalier RL, Jones CE. Contribution of endogenous vasoactive compounds to renal vascular resistance in neonatal chronic partial ureteral obstruction. (Abstract) J Urol 1986;136(2):532-535.
21. Chevalier RL, Thornhill BA, Gomez RA. EDRF modulates renal hemodynamics during unilateral ureteral obstruction in the rat.(Abstract) Kidney Int 1992;42(2):400-406.
22. Chevalier RL, Yoo KH, Thornhill BA. Anjiotensin stimulates TGF-beta 1 and clusterin in the hidronephrotic neonatal rat kidney. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2000; 278 (3): 640-645.
23. Gobe GC, Axelsen RA. Genesis of renal tubuler atrophy in experimental hydronephrosis in the rat. Lab Invest 1987; 56(3):273-281.
24. Chung KH, Chevalier RL. Arrested development of the neonatal kidney following chronic ureteral obstruction. J Urol 1996;155(3):1139-1144.
25. Silverstein DM, Travis BR, Thornhill BA et al. Altered expression of immune modulator and structural genes in neonatal unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 2003; 64(1):25-35.

26. Chevalier RL, Chung KH, Smith CD, Ficenc M, Gomez RA. Renal apoptosis and clusterin following ureteral obstruction: the role of maturation. *J Urol* 1996; 156(4):1474-1479.

27. Chevalier RL, Thornhill BA, Lange-Sperandio B, Cachat F. Selectins mediate macrophage infiltration in obstructive nephropathy in newborn mice. *Kidney Int* 2002; 61(2):516-524.

28. El-Nahas AM. Plasticity of kidney cells: role in kidney remodelling and scarring. *Kidney Int* 2003; 64(5):1553-1563.

29. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(1):1-12.

30. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, Xue C, Okada H, Neilson EG, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110(3):341-350.

31. Thornhill BA, Burt LE, Chen C, Forbes MS, Chevalier RL. Variable chronic partial ureteral obstruction in the neonatal rat: a new model of uretero-pelvic junction obstruction. *Kidney Int* 2005; 67(1):42-52.

32. Chevalier RL, Thornhill BA, Wolstenholme JT, Kim A. Unilateral ureteral obstruction in early development alters renal growth: dependence on the duration of obstruction. *J Urol* 1999; 161(1):309-313.

33. Bakkaloglu SA, Ekim M, Sever L, Noyan A, Aksu N, Akman S, et al. Chronic peritoneal dialysis in Turkish children: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2005;20(5):644-651.

34. Berrios X, Lagomarsino E, Solar E, Sandoval G, Guzman B, Riedel I. Poststreptococcal acute glomerulonephritis in Child – 20 years of experience. *Pediatr Nephrol* 2004;19(3):306-312.

35. Roy S, Stapleton FB. Changing perspectives in children hospitalized with streptokokkal acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1990;4(6):585-588.

36. Simon P, Ramée MP, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G et al. Epidemiology of primary glomerular disease in French regions: variations according to period and age. *Kidney Int* 1994;46(4):1192-1198.

37. Cameron JS, Vick RM, Ogg CS, Seymour WM, Chantler C, Turner DR. Plasma C3 and C4 concentrations in management of glomerulonephritis. *Br Med J* 1973;3(5882):668-672.

38. Rodriguez-Iturbe B. Acute endocapillary glomerulonephritis. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP et al, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology 2nd edn. New York: Oxford University Press;1998:613-23.

39. Meekin GE, Martin DR, Dawson KP. Probable association of M type 57 streptococcal skin infection with acute glomerulonephritis in the Tauranga area. N Z Med J 1980;91(662):456-460.

40. Popovic-Rolovic M, Kostic M, Antic-Peco A, Jovanovic O, Popovic D. Medium-and long-term prognosis of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. Nephron 1991; 58(4):393-399.

41. Travis LB, Dodge WF, Beathard GA, Spargo BH, Lorentz WB, Carvajal HF et al. Acute glomerulonephritis in children: a review of the natural history with emphasis on prognosis. Clin Nephrol 1973; 1(3):169-181.

42. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ, Tbakhi A, Tubbs R. Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases. Arch Pathol Lab Med 1997; 121(6): 653.

43. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2003;63(3):1164-1177.

44. Beloscotsky VM, Shah V, Dillon MJ. Clinical features in 17 pediatric patients with Wegener's granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(9):754-761.
45. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. A clinicopathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. *Kidney Int* 1985; 27(2): 450-458.
46. Delos Santos NM, Wyatt RJ. Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *Semin Nephrol* 2004; 24(3):269-286.
47. Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(1):35-40.
48. Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24(3):197-217.
49. Tomana M, Matousovic K, Julian BA, Radl J, Konecny K, Mestecky J, et al. Galactose deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int* 1997;52(2):509-516.
50. Hicks J, Mierau G, Wartchow E, Eldin K. Renal Diseases Associated with Hematuria in Children and Adolescents: A Brief Tutorial Ultrastructural Pathology 2012; 36(1): 1-18.

51. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentolila D, Mabib R. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1976; 6:183-228.

52. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(10):1855-1864.

53. Levy M, Gonzalez-Burchard G, Broyer M, Dommergues JP, Foulard M, Sorez JP, et al. Berger's disease in children. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(3):157-180.

54. Kashtan CE. Alport's syndrome and thin glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(9):1736-1750.

55. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2603-2610.

56. Izzedine H, Tankere F, Launay-Vacher V, Deray G. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney Int* 2004; 65(2):369-385.

57. Grunfeld JP. The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 1985;27(1):83-92.

58. Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(5):338-360.

59. Tiebosch AT, Frederik PM, van Breda Vriesman PJ, Mooy JM, van Rie H, van de Wiel TW, et al. Thin basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N Engl J Med* 1989; 320(1):14-18.

60. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Incidence of kidney stones in children evaluated in the ER is increasing. *J Pediatr* 2010;157(1):132-137.

61. Stapleton FB. Idiopathic hypercalciuria: Association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1990;37(2):807-811.

62. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol* 2000; 164(1):162-5.

63. Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2062-68.

64. Kalorin CM, Zabinski A, Okpareke I, White M, Kogan BA. Pediatric urinary stone disease: Does age matter? *J Urol* 2009; 181(5):2267-2271.

65. Milliner DS, Murphy ME: Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:241–48.
66. Nicoletta JA, Lande MB. Medical evaluation and treatment of urolithiasis. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 479-91.
67. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR et al. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23(7):1129-33.
68. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993;123(3):393-97.
69. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? *Pediatr Nephrol* 2008; 23(4):503-506.
70. Hoyer-Kuhm H, Kohbrok S, Volland R, Franklin J, Hero B, Beck BB, et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(3):468-77.

71. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman CB, et al. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol* 1992;6(2):149-157.

72. Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Sabot JF, Harambat J et al. Primary hyperoxaluria. *Nephrol Ther.* 2011; 7(4):249-59.

73. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013 15;369(7):649-658.

74. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol* 2015;4(2):235-244.

75. Winberg J, Bergstrom T, Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int* 1975;4: 101-106.

76. Edwards D, Normand IC, Prescod N, Smellie JM et al. Disappearance of vesicoureteric reflux during longterm prophylaxis of urinary tract infection. *Br Med J* 1977;2(6082):285-288.

77. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987;138(4 Pt 2):941-946.

78. Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB . Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998;102(4): e42-e42.

79. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637.

80. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(1):65-72.

81. Jerry B, Jeffrey L, Sharon A. The Clinical Significance of Asymptomatic Gross and Microscopic Hematuria in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(4):353-355.

82. Patel H. The abnormal urinalysis. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53: 325-337.

83. Reamy BV, Williams PM, Lindsay TJ. Henoch-Schonlein purpura. *Am Fam Physician* 2009;80(7):697-704.

84. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 1911–30.

85. Koff SA. A practical approach to hematuria in children. *Am Fam Physician* 1981; 23(1):159-64.

86. Burton C, Harris KPG. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(6):765-75.

87. Barratt J and Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006;69: 1934–38.

88. Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD. Structural determinants of glomerular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281(4): 579-596.

89. Ohlson M, Sorensson J, Haraldsson B. A gel-membrane model of glomerular charge and size selectivity in series. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280:396-405.

90. Kanwar YS. Biophysiology of glomerular filtration and proteinuria. *Lab Invest* 1984;51(1):7-21.
91. Morgenstern BZ, Butani L, Wollan P, Wilson DM, Larson TS et al. Validity of protein osmolality versus protein-creatinine ratios in the estimation of quantitative proteinuria from random samples of urine in children. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4):760-766.
92. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309(25):1543-1546.
93. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(5):549-552.
94. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr* 1990; 116(2):243-247.
95. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position paper of the

National Kidney Foundation and the National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4):617-622.

96. Kim HS, Cheon HW, Choe JH, Yoo KH, Hong YS, Lee JW, et al. Quantification of proteinuria in children using the urinary protein osmolality ratio. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(1):73-76.

97. Houser M. Assessment of proteinuria using random urine samples. *J Pediatr* 1984; 104(6):845-848.

98. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, Kojima M, Tomino Y, Tamakoshi A, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(10):2800-2808.

99. Molina E, Herrera J, Rodriguez-Iturbe B. The renal functional reserve in health and disease in school age children. *Kidney Int* 1988; 34(6):809-816.

100. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcome quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 1):1416-1421.

101. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(2):413-24.
102. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol* 2004; 9: 23-36.
103. Sfakianakis GN, Cavagnaro F, Zilleruelo G, Abitbol C, Montane B, Georgiou M, et al. Diuretic MAG3 scintigraphy (F0) in acute pyelonephritis: regional parenchymal dysfunction and comparison with DMSA. *J Nucl Med* 2000; 41(12):1955-1963.
104. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology. *Eur J Radiol* 2002; 43(2):146-153.
105. Bloom DA, Seeley WW, Ritchey ML, McGuire EJ. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. *J Urol* 1993; 149(5):1087-90.
106. Johnston F, Carapetis J, Pate I, MS, Wallace T, Spillane P. Evaluating the use of penicillin to control outbreaks of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(4):327-332.

107. Rodriguez-Iturbe B. Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 1984; 25(1):129-136.
108. Carapetis JR, Steer AC, Mullholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(11):685-694.
109. Cohen EP, Lemann J. In hereditary nephritis angiotensin-converting enzyme inhibition decreases proteinuria and may slow the rate of progression. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(2):199-203.
110. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63(3):1164-1177.
111. Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol* 2008; 28(2):152-162.
112. Toussaint C. Pyridoxine-responsive PH1: treatment. *J Nephrol* 1998; 11 Suppl 1:49-50.
113. Cameron MA, Sakhae K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1587-92.

114. Lingeman JE, Matlaga B, Evan AP. Surgical management of urinary lithiasis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's urology, chap 44. Philadelphia: Saunders; 2006; 1431–1507.

115. Koff SA, Campbell K. Nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis. *J Urol* 1992;148(2 Pt 2):525-531.

116. Inagaki T, Rha KH, Ong AM, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic pyeloplasty: current status. *BJU Int* 2005; 95(suppl 2):102-105.

117. Bakkaloglu SA, Schaefer F. Diseases of the Kidney and Urinary Tract in Children. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, eds. Brenner&Rector's The Kidney, 9th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012; 2622-69.

118. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979; 95: 676–684.

119. Chung HM, Liao YM, Tsai YC, Liu MC. Microscopic hematuria in children. *Urological Science* 2011; 22: 93-96.

120. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E et al. MPH, Persistent Asymptomatic Isolated Microscopic Hematuria in Israeli Adolescents and Young Adults and Risk for End-Stage Renal Disease 2011; 306(7):729-736.

121. Alpay H, Ozen A, Ibrahim G, Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2203–2209.

122. Turkish Society of Nephrology. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2013, Ankara.

123. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:165–180.

124. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2):366-370.

125. Chow KM, Kwan BC, Li PK, Szeto QCC. Asymptomatic isolated microscopic haematuria: long-term follow-up. *J Med* 2004; 97:739–745.

126. Feng CY, Xia YH, Wang WJ, Xia J, Fu HD, Wang X, et al. Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: clinical and histopathological features and prognosis. *World J Pediatr* 2013; 9(2):163-168.

127. Zhai Y, Xu H, Shen Q, Cao Q, Zhu G, Wei M, et al. Renal histological features of school-age children with asymptomatic haematuria and/or proteinuria: A multicenter study *Nephrology* 2014; 19:426–431.

128. Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2008; 4(1):24-37.


129. Nickavar A, Mehrazma M, Lahouti A. Clinicopathologic Correlations in Henoch-Schonlein Nephritis. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2012; 6(6):437-440.

130. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K. et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(6):1301-1307.

131. Sarı FN, Bülbül M, Demircan G, Erdoğan Ö, Sarı S, Memiş L, et al. Etiology of hematuria in childhood. *Türk Ped Arşivi* 2010; 45: 246-51.

132. Duncan SH, Richardson AJ, Kaul P, Holmes RP, Allison MJ and Stewart CS. *Oxalobacter formigenes* and its potential role in human health. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68:3841–3847.

133. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22: 1659–1673.



134. Erdoğan Z, Abdülrezzak U, Silov G, Ozdal A, Turhal O. Evaluation of interobserver variability of parenchymal phase of Tc-99m mercaptoacetyltriglycine and Tc-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy. *Indian J Nucl Med* 2014; 29(2):87-91.

135. Lee JH, Choi HW, Lee YJ, Park YS. Causes and outcomes of asymptomatic gross haematuria in children. *Nephrology* 2014; 19(2):101–106.

8. ÖZET

Hematüri ile Başvuran Çocuk Hastalarda Etiyolojik Dağılım ve İzole Mikroskopik Hematüride Uzun Dönem İzlem Sonuçları

Hematüri glomerül, böbrek tübüleri, interstisyum ve alt üriner sistemden kaynaklanabilen geniş bir hastalık spektrumunun bir belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. Öykü ve fizik muayene tanıya ulaşabilmek, uygun tedaviyi belirlemek ve sonuçlarını izleyebilmek için yetersiz kalırken, laboratuvar tetkikleri, radyolojik görüntülemeler ve gerektiğinde böbrek biyopsi bulgularından yararlanılabilir.

Polikliniğimize Ocak 2005 ve Aralık 2011 tarihleri arasında hematüri bulgusuyla yönlendirilen 236 hasta incelendiğinde, hematürinin en sık nedenini; yapılan çeşitli tetkiklere ve uzun dönem izleme rağmen herhangi bir etiolojinin saptanamadığı ve uzun dönem prognozun iyi olduğu izole mikroskopik hematüri oluşturmuştur. İzole mikroskopik hematüriyi glomerüler hastalıklar ve renal vaskülitler izlerken, bu gruptaki en sık neden ise poststreptokoksik glomerülonefrit olarak belirlenmiştir.

Hastalarımızın %20'sinde anne ve baba arasında akrabalık saptanıp yakın ve daha uzak tüm akrabalarda en sık saptanan hastalığın taş ve hiperkalsiüri olduğu görülmüştür.

Hematüri süresi ve hematüri şiddeti ile nihai tanı arasında ilişki gösterilememiştir. Asemptomatik mikroskopik hematürili hastaların %67,9'unda

aşık mikroskopik hematüri, %22,5’unda silme eritrosit saptanmıştır. Hematüri süresi, izole mikroskopik hematüri nedeniyle takip edilen hastaların %86’sında, glomerüler hastalık/renal vaskülit tanısı olan hastaların %87’sinde üç aydan kısa sürmüştür. Glomerüler hematürisi olan olgularda hematüri şiddetinden çok eşlik eden proteinürinin ve glomerül filtrasyon hızının izlenmesinin gerektiği düşünülmüştür.

Hematüri saptanan olgularda istenecek tetkiklerin öykü ve fizik muayeneden sonra belirli bir panel şeklinde değil, her hasta için özel olarak belirlenmesi gereklidir. İlk incelemelerinde hastalık seyri ve prognozunun iyi olacağı öngörülen olgularda gereksiz tetkiklerden kaçınıp, yakın izlem ile uzun dönem bulguların takibi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hematüri etiyojisi, çocuk, izole mikroskopik hematüri, tanısal yaklaşım

9. SUMMARY

Etiologic classification of hematuria and long term monitoring results of isolated microscopic hematuria in pediatric patients

Hematuria may originate from the glomeruli, renal tubules and interstitium and urinary tract, and is associated with many different disease processes. The history and physical examination often fail to identify the probable etiology, physicians mostly need integration of laboratory findings, radiological images and biopsy findings (in certain entities). These are critical in rendering an accurate diagnosis, treatment and evaluation.

In our study two hundred thirty-six patients with hematuria were referred to the our outpatient clinic between January 2005 and December 2011 and asymptomatic isolated microscopic hematuria which any etiology can not be detected although several investigations to be made and followed for a long period, is the most common ethiology of hematuria in children. The long-term prognosis appears to be benign in the majority of cases. The other most common cause is glomerular disease / renal vasculitis and in this group the most frequent one is poststreptococcal glomerulonephritis.

Relationship between parents was detected in 20% of our patients. Stone disease and hypercalciuria were found to be the most frequent diseases in all relatives.

A significant relationship could not be found between hematuria period, severity and etiology. Obvious hematuria is evident in 67.9 % of patients with asymptomatic microscopic hematuria and abundant red blood cells in 22.5%. Hematuria period takes less than three months in 86% of patients with isolated microscopic hematuria and in 87% of patients with glomerular disease / renal vasculitis. Proteinuria and estimated glomerular filtration rate should be monitored in children with glomerular hematuria rather than hematuria severity.

The tests will be requested in cases with hematuria after the history and physical examination, are not in the form of a specific panel, should be determined specifically for each patient. Pediatrician should avoid unnecessary tests in cases whose disease course will be considered as well. Long-term follow up with close visits should be done carefully.

Keywords: Etiology of hematuria, children, isolated microscopic hematuria, diagnostic approach, disease course

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Nurdan

Soyadı : Özdemir

Doğum Yeri ve Tarihi : Ordu, 06.05.1983

Eğitimi :

- Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (2011-2015)
- Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi (2001-2008)
- Ordu Özel Seçkin Fen Lisesi (1998-2001)
- Ordu Anadolu Lisesi (1994-1998)
- Atatürk İlkokulu (1991-1994)
- Yüzüncü Yıl İlkokulu (1989-1991)

Yabancı Dili : İngilizce