

T.C

**SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

KLİNİK ŞEFİ: Prof.Dr. Asiye NUHOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010

Dr. Birol KARABULUT

**TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNDA VEZİKOÜRETERAL REFLÜ
VE RENAL SKAR SIKLIĞI**

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

2. GEREÇ VE YÖNTEM

3. BULGULAR

4. TARTIŞMA

5. SONUÇ

6. KAYNAKLAR

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda en sık bakteriyel enfeksiyon nedenidir (1). Kız çocuklarda 6 kat daha sık görülmesinin yanısıra idrar yolun enfeksiyonu %10-64 oranda akut pyelonefrit, renal parankimal hasara, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ise kronik renal yetersizlik ve hipertansiyon gibi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (2). İdrar yolu enfeksiyonlarında %30-50 oranda vesikoüreteral reflü (VUR) saptanmakta ve bu vakaların %30-40'ında da renal skar gelişmektedir (3). Bu nedenle idrar yolun enfeksiyonu tespit edilen vakalarda voiding sistoüretrogram (VCUG) ile VUR araştırılması çok önemlidir (4). Dimerkaptosuksinik asid (DMSA) sintigrafisi renal parankimal hasarı göstermede en duyarlı görüntüleme yöntemidir (5). Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen hala akut veya kronik renal hasarın en sık nedeni tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarıdır (6).

Biz de takip ettiğimiz 101 tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu vakasından yola çıkarak vezikoüreteral reflü ve renal skar insidansını saptamak ve görüntüleme yöntemlerinin erken tanıdaki önemini ve gerekliliğini kendi verilerimizle vurgulamak istedik.

GENEL BİLGİLER

a) Tanımlamalar

İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE): Üriner sistemin (Üretra, mesane, üreter, toplayıcı sistem, böbrek) herhangi bir lokalizasyonunda var olan enfeksiyon ve inflamasyondur.

Anlamli bakteriüri: Steril koşullarda elde edilen orta akım idrarında veya sonda ile alınan idrar örneğinde $100000/\text{mm}^3$ ve üzerinde, suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneğinde ise $1 \leq$ bakteri kolonisinin tespit edilmesidir.

Asemptomatik bakteriüri: Herhangi bir semptom olmaksızın idrar yollarında bakteri bulunmasıdır.

Semptomatik İYE: İdrar örneğinde bakteri tespit edilen hastada dizüri, pollaküri, ateş, karın ağrısı gibi şikayetlerin bulunmasıdır.

Akut üretral sendrom (AÜS): İdrarda anlamlı bakteriüri olmaksızın İYE şikayetlerinin olmasıdır.

Rekürren İYE: Semptomsuz dönemlerle birbirinden ayrılan, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonudur.

İYE relapsı: Uygun antibiyoterapiye rağmen üriner sistemde aynı tür ve suşta mikroorganizma bulunmasıdır.

b) Epidemiyoloji

İYE yenidoğan ve erken süt çocukluğu dönemi hariç kız cinsiyette daha sık görülmektedir (7). Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde saptanan İYE'lerin %75-80' i erkek cinsiyette görülmektedir (8). Yaşamın ilk 3 ayında çok belirgin olan erkek predominansı azalarak 1 yaşına kadar devam eder. 2-14 yaş arasında semptomatik İYE sıklığı erkek çocuklarda yılda 16/1000, kız çocuklarda 38/1000 olarak tespit edilmiştir (9). Erkek/kız oranı ilk 1 yaşta 2.8-5.4; 1 yaşından sonra 1/10 olarak tespit edilmiştir (10). Sünnnet olmamış erkek çocuklarda sünnnet olanlara göre çok daha sık İYE görülmektedir (11). Piyelonefrit için ilk atağın en sık görüldüğü dönem yaşamın ilk 2 yılıdır (12). Buna karşın ilk sistit atağı hem kız hem erkek çocuklarda 2-4 yaş arasında olmaktadır (13). Hastaneden kazanılmış İYE çocukluk çağında çok nadir görülmektedir. Nazokomiyal İYE sıklığı 14.2/1000 olarak bildirilmektedir (14). Vücutta yabancı cisim bulunması (özellikle idrar kateteri) nozokomiyal İYE riskini ciddi olarak artırmaktadır. Üriner kateterin bulunduğu her gün İYE gelişme riski %5-10 artmaktadır (15).

c) Patogenez

Üretranın distal kısmı hariç üriner sistem sterildir. Bakterilerin üriner sisteme invazyonu ve yayılması 3 yolla olmaktadır. Bunlar asendan yol, hematojen yol ve lenfatik yoldur. İYE'lerin %99' u asendan yolla meydana gelmektedir. Pek çok üropatojen üriner yolla girer ve üretra yolu ile yukarı çıkar ve mesaneye ulaşır. Üropatojenlerin çoğu kolon florasından kaynaklanmakla birlikte vajinal rezervuarın üropatojenler için önemli bir kaynak olduğu unutulmamalıdır. İYE' nin kız çocuklarında çok daha sık görülmesi vajinal floranın ve asendan yolun önemini ortaya koymaktadır.

Hematojen yol ile İYE gelişimi yenidoğan dönemi dışında oldukça nadirdir. 3 aydan küçük İYE' li infantların yaklaşık %30 unda bakteriyemi tespit edilmiştir. Daha büyük çocuklarda hematojen yayılıma bağlı İYE S. Aureus, P.Auriginosa , Serratia Spp. ve M.Tuberculosis gibi virülen mikroorganizmalara bağlı sepsislerden sonra gelişir. Candida fungemisine bağlı olarak da renal parankimin enfekte olabildiği bilinmektedir. Ancak idrar yolu enfeksiyonlarının en sık görülen patojenleri olan gram negatif enterik basillerin intravenöz olarak verildiği deneysel çalışmalarda piyelonefrit gelişiminin çok kolay olmadığı gözlenmiştir ve bu durum İYE gelişiminde bakteriyel translokasyonun yanısıra anatomik bozuklukların da önemli rol oynadığını göstermektedir.

İYE' nin %99 u asendan yolla meydana gelmektedir. Pek çok üropatojen üriner yolla girer ve üretra yoluyla yukarı çıkarak mesaneye ulaşır. Üriner sistem kateteri bulunan hastalarda 3-4 gün içinde yaklaşık %100 oranında İYE geliştiği bildirilmiştir. Kateter öncesi alınan rektal ve periüretral kültür sonuçları ile İYE' ye yol açan mikroorganizmalar arasında tam bir uyum saptanması asendan yolun önemini desteklemektedir.

İYE'ye neden olan etkenler arasında en önemli yeri işgal eden üropatojen E.Coli'dir ve moleküler tiplendirme yöntemleri ile kolon florasında gösterilmiştir.

Asendan yolla mesaneye ulaşan bakteri burada çoğalır. Ardından üreter, renal pelvis ve parankime doğru ilerler. Bu hareketlilik Vezikoüreteral Reflü (VUR) varlığında daha belirgin olmaktadır. Gram negatif etkenlerin salgıladığı endotoksinler üriner peristaltizmi engelleyerek retrograd yayılımı kolaylaştırmaktadır.

Mikroorganizmaların üst üriner sisteme ulaşmasının diğer bir yolu olan lenfatik yolun önemine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (16-22).

İYE Gelişimini Etkileyen Faktörler

1) Konak Savunma Mekanizmaları

a) İdrar Akışı:

Mesanenin hızlı ve etkin bir şekilde boşaltılması önemli bir savunma mekanizmasıdır. Etkeni içeren idrarın taze idrarla dilüe edilmesi İYE' nin sınırlandırılmasında önemli rol oynamaktadır. Enfekte olan idrarın boşaltılması bakterilerin reseptörlere bağlanma olasılığını da azaltmaktadır. Miksiyon sonrası mesanede kalan az miktardaki idrar kolonizasyon için yeterli olmakla birlikte mesane mukozasının antibakteriel özellikleri bu durumu engellemektedir.

b) İdrarın Kimyasal Yapısı :

İdrar bakteriler için uygun bir kültür olmasına rağmen antibakteriel özellikleri daha ön plandadır. İdrarın antibakteriyel aktivitesi yüksek üre konsantrasyonu, osmolalitenin yüksek olması ve pH' nın düşük olmasına bağlıdır. İyonize olan hippurik asit ve beta-hidroksibütirik asit gibi organik asitler pH' ya bağlı antibakteriyel aktiviteden sorumludurlar. İdrarda bulunan en yaygın yapı hippurikasittir ve bakteriyostatik etki gösterir. Mandelikasit de diğer bir önemli pH düşürücüdür. İdrarda bulunan düşük molekül ağırlıklı poliaminler E.Coli tip 1' in hemagglütinasyonu ve yapışmasını engellemektedir. Bu koruyucu özelliklerinin yanısıra idrara ait 2 özellik enfeksiyona yatkınlığı artırmaktadır. Bunlar idrarda glukoz bulunması ve osmoprotektan özellik gösteren "prolin betain" ve "glisin" içermesidir.

c) Mukoza:

Üriner sistem mukozasının antibakteriel etkinliği çok uzun süreden beri bilinmektedir. Epitelyal hücreler E.Coli için bakterisidal etkili moleküller salgılamaktadır. Tekrarlayan İYE geçiren hastalarda temel problemin bu koruyucu moleküllerin salınımındaki eksiklik olduğu düşünülmektedir. Mesane mukozasını saran mukopolisakkarit yapıdaki tabaka bakteriel yapışmayı ve kolonizasyonu engellemektedir. Bu sayede mikroorganizmalar epitele yapışamamakta ve idrarın yıkayıcı etkisi ile atılmaktadır.

d) Üriner Sistemdeki İnhibitör Maddeler :

İdrarda bulunan reseptör benzeri çözünebilir moleküller mikroorganizma ile yarışa girerek mukozaya yapışmasını engellemektedir. Bunların en önemlisi Tamm-Horsfall Proteinidir. Tamm-Horsfall Proteini (THP) henle kulbu ve distal tubulden idrara salınır. İdrara sekrete edilmiş çözünebilir THP fimbria taşıyan E.Coli için reseptör matriksi gibi davranarak mikroorganizmanın üroepitele yapışmasını yarışmalı olarak engeller. Buna karşın büyük agregatlar şeklinde bulunup üroepitelyumun üzerini kaplayan THP bakterilerin yapışmasını ve kolonizasyonunu sağlayarak aynı zamanda enfeksiyona zemin hazırlar. Ayrıca THP nötrofillere bağlanarak fagositozu, kompleman aktivasyonunu ve araşidonik asit metabolizmasını artırmaktadır. Bazı E.Coli suşlarının artmış virülansının THP afinitesinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu bilgilerin aksine yetişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda azalmış THP düzeyinin İYE sıklığında artışa neden olmadığı bildirilmiştir.

e) İnflamatuvar Yanıt:

İYE' nin başlangıcında bakterinin mukozaya yapışması ile birlikte PNL'ler önce mukozaya, ardından idrara infiltre olur. Enfeksiyonun ilk basamaklarında çok etkili olmayan PNL'ler özellikle doku invazyonunu engellemede etkilidir. Yapılan hayvan çalışmalarında mesane mukozasına PNL kemotaksisi ile bakterilerin yok edilmesi arasında ilişki gösterilmiştir.

Üroepitelyal hücreler salgıladıkları kemotaktik faktörler ve adezyon molekülleri ile PNL göçüne katkıda bulunur. Bu hücreler kuvvetli kemotaktik özelliği bulunan IL-8' in önemli kaynağıdır. Ayrıca idrar IL-8 düzeyi ile nötrofil sayıları arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir.

f) Sitokin Cevabı:

Serum sitokin düzeyi ile idrar sitokin düzeyi arasındaki zayıf ilişki nedeniyle İYE' nin engellenmesinde önemli rolü olan sitokinlerin üriner sistemde lokal olarak üretildiğini düşündürmektedir. İYE' li olgularda idrarda yüksek oranda bulunan iki sitokinden IL-6 akut faz yanıtını başlatmakta, IL-8 ise lökosit kemotaksisine neden olmaktadır. PNL' lerin E.Coli ile uyarılmaları sonucu yüksek miktarda IL-8 ürettikleri gösterilmiştir.

g) İmmün Sistemin Etkisi:

Piyelonefritte serum ve üriner antikor yanıtı belirgin düzeyde ortaya çıkarken sistitte bunun daha az görülmesi enfeksiyonun yüzeysel karakterini ve immün reaktif hücrelerin olaya yeterince katılmadığını düşündürmektedir. E.Coli' nin neden olduğu piyelonefrit olgularında P fimbria, O somatik, K Kapsül antijenlerine karşı spesifik Ig G ve Ig M yapısında antikorlar gösterilmiştir. Antikorların asıl koruyucu etkileri derin parankimal bakteriel enfeksiyonlar üzerinedir. Parankimde oluşan antikor yanıtının lokal doku hasarını azalttığı ve bakteriel yayılımı engellediği gösterilmiştir (16-22).

2) Mikroorganizmaya Ait Faktörler:

a) Bakteri Sayısı:

Bakteri sayısı arttıkça enfeksiyonun meydana gelmesi kolaylaşır. Enfeksiyon oluşturabilecek bakteri sayısı etkilenen bölgeye göre değişiklik gösterir. Renal medullada pH düşük, osmolarite yüksek olduğu için lökosit fonksiyonları yetersizdir. Bu nedenle medullada enfeksiyon gelişebilmesi için gerekli bakteri sayısı kortekse göre çok daha azdır.

b) Bakteri Özellikleri:

Üropatojen E.Coli normal kolon florasında bulunan E.Coli' ye kıyasla bazı spesifik virülans özelliklerine sahiptir;

Adezin: Adezyon özellikleri E.Coli' nin İYE geliştirme potansiyelini belirleyen en önemli özellikleridir. Adezyon için bakteri yüzeyinde bulunan spesifik reseptörler (adezin) ile konak hücre reseptörleri arasında spesifik bir etkileşim olması gerekmektedir. Üropatojen E.Colinin adezyon molekülleri iki grupta toplanabilir;

- i. Yüzey organelleri (Pili, fimbria, flaman).
- ii. Dış membran proteinleri

Hemolizin: Eritrosit, PNL ve renal tübüler hücreler için toksiktir. İnvaziv enfeksiyonlarda görülen mukozal harabiyetten sorumludur. Yapılan çalışmalar hemolizin üreten E.Coli tarafından oluşturulan akut piyelonefritler ile düşük hemoglobin düzeyleri arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Aerobaktin: Üropatojen E.Colilerde sıklıkla bulunan demir bağlayan bir proteindir. Bakteri çoğalması için aerobik metabolizmanın devamı gereklidir. Akut piyelonefrite neden olan etkenlerde aerobaktin düzeyi asemptomatik bakteriüri yapan etkenlerden daha yüksek bulunmuştur.

Kapsüler polisakkarit: Tüm bakteriler için iyi bilinen bir virülans faktörüdür. Kompleman aktivitesi ve fagositoza karşı koruyucu etki gösterir.

Endotoksin: Gram negatif bakterilerin hücre duvarından kaynaklanır, inflamatuvar yanıtı başlatır, ayrıca üriner peristaltizmi azaltarak enfeksiyonun yayılımını kolaylaştırır.

Hareketlilik: Hareketli bakteriler idrar akımına rağmen yukarı doğru ilerleyerek üst üriner sisteme kolayca yerleşebilmektedirler.

Üreaz: Proteus gibi bazı bakterilerin neden olduğu İYE' ler ile üreaz üretimi arasında korelasyon saptanmıştır.

Mikroorganizmaların virölans faktörleri özellikle anatomik ya da fonksiyonel bozukluğu olmayan kişilerde görülen enfeksiyonlarda önemlidir. VUR ya da başka üriner anomalisi olan hastalarda bu faktörlere sahip olmayan bakteriler de enfeksiyona neden olabilirler (16-22).

3) Konağa Ait Predispozan Faktörler

Obstrüksiyon: Mekanik daralma, nörolojik dilatasyon gibi nedenlerle mesanenin tam olarak boşaltılamaması hem idrarda bakteri çoğalmasınar hem de enfeksiyonun üriner sistemin farklı bölgelerine yayılımına neden olmaktadır. Anatomik bozukluk olmaksızın mesanede 5 ml den fazla rezidü bulunması halinde 1 yıl içinde İYE rekürrensi ihtimali %75 civarındadır. Renal kortikal skarlar enfeksiyona yatkınlığı çok etkilemezken, renal papiller skarlar intrarenal tubuler obstrüksiyona neden olarak enfeksiyon sıklığını artırır. Mesane boynu obstrüksiyonunu takiben mesanenin aşırı dilatasyonu hem mesanenin lokal savunma mekanizmalarını bozar hem de kalan rezidü idrar mikroorganizmaların üremesi için bir besiyeri vazifesi görür.

Diyabetis Mellitus (DM): İdrarda glukoz varlığının bakteri üremesini belirgin olarak artırdığı bilinmektedir. Ancak mesane boşalmasını etkileyen nörolojik problemlerin ortaya çıkmadığı olgularda İYE sıklığında artış çok anlamlı değildir. DM' li hastalarda mesanede gelişen otonomik disfonksiyon asendan enfeksiyon sıklığını artırmaktadır. İyi kontrol edilemeyen DM'de lökosit fonksiyonlarının bozulması da İYE sıklığını artıran bir diğer faktördür (16-22).

Vesikoüreteral Reflü: VUR mesane içindeki idrarın patolojik olarak üst üriner sisteme geri kacmasıdır ve genitouriner sistemin en sık gorulen anatomik bozukluğudur. Normal sağlıklı cocuklarda VUR gorulmez. Bu şekilde böbrek hem mesane içindeki yuksek basıncıtan hem de enfekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur (23).

İnsidans

VUR asemptomatik çocukların yaklaşık %1'inde görülür (24). Antenatal hidronefrozu saptanan infantlarda VUR sıklığının arttığı bilinmektedir. Prenatal olarak hidronefroz ya da

diğer renal bozuklukların saptandığı çocukların %42'sinde postnatal değerlendirmesinde VUR saptanmaktadır (25). Antenatal dönemde takip edilip postnatal dönemde VUR saptanan çocukların VUR derecesi daha yüksek ve sıklıkla da bilateraldir (26). Ancak iki yıl içerisinde gerileme ihtimali büyük çocuklara göre daha fazladır. İYE öyküsü olmayan çocuklarda %1.3, İYE öyküsü olan çocuklarda %30-50 oranında VUR bildirilmiştir (27). Elder ve ark. İYE geçiren 1 yaş altı çocukların %50' sinden fazlasında ve 0-4 yaş arası çocukların % 25' inde VUR saptamıştır (28). Yaş küçüldükçe VUR görülme sıklığı artmaktadır (29). Yaş ile birlikte mesanenin büyür, üreterin mesane duvarı içinde katettiği mesafenin artar ve VUR sıklığı azalır. Baker ve ark. bir yaşından küçük İYE tanılı çocuklarda VUR sıklığını %70 olarak bulurken, 4 yaşta %25, 12 yaşta %15 olarak bildirilmiştir (30).

Cinsiyet

Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda VUR daha sık görülür. Bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstruksiyonların daha fazla görülmesi etken olabilir. Antenatal hidronefroz nedeniyle araştırılan çocuklarda VUR erkeklerde daha sık görülmektedir. Postnatal doğrulanmış VUR'u olan vakaların %70-80'ini erkekler oluşturmaktadır. İYE nedeniyle araştırılan çocuklarda VUR kızlarda daha sık görülmektedir. 6 aydan sonra VUR ile İYE' nin birlikteliğinin kız/erkek oranı 10/1'dir. Antenatal hidronefroz saptanan vakalarda VUR sıklığının erkek/kız oranı 2/1 olduğunu bildiren çalışmada VUR derecesi erkek bebeklerde daha yüksek bulunmuştur (30).

İrk

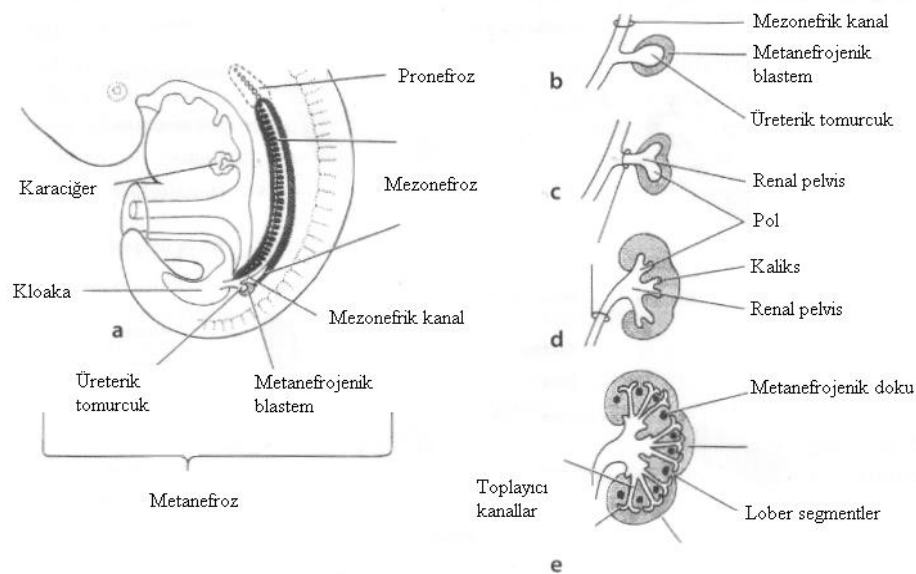
VUR beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Beyaz kız çocuklarında VUR görülme sıklığının siyahlara oranla 10 kat fazla olduğu saptanmıştır. Siyah kız çocuklarında ise VUR sıklığı 1:1000 ile 1:2000 olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte VUR'un spontan düzelme oranı açısından ırklar arasında fark görülmemektedir (2,31).

Ailesel Dağılım

VUR'un ailesel özelliği hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. VUR'un genitoüriner sistemin en sık görülen kalıtsal hastalığı olduğu iddia edilmiştir. Kardeşte VUR hekimin dikkat etmesi gereken bir konudur ve VUR tanısı alan hastalarda kardeş taraması istenmelidir. Genel popülasyonda %1 olan VUR oranı, VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde %25-45 arasında bildirilmiştir. Connolly ve ark. VUR tanısı alan çocukların asemptomatik kardeşlerinde VUR insidansını %36,5 olarak bildirmiştir (32). Başka bir çalışmada Noe ve ark. VUR tanısıyla izlenen çocukların kardeşlerinde yaptığı taramada 354 vakanın 119' unda (%34) VUR saptamıştır (33). Ayrıca 1,5 yaşın altındaki çocuklarda bu oranın daha yüksek olduğunu (%46) bildirmiştir. Van den Abbeele ve ark. ise VUR tanısı almış hastaların yaşları 2 ile 15 arasında değişen 60 asemptomatik kardeşte yaptığı taramada vakaların %45'inde VUR saptadığını bildirmiştir (24). Wan ve ark. VUR tanısıyla izlenen çocukların 532 kardeşinde yaptığı taramada VUR görülme sıklığını % 27 olarak bildirmiştir (34). Kaefer ve ark. 46 çoğul gebelik vakasında, VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde VUR taraması yaptığında 23 vakada (%50) VUR saptamıştır (35). Aynı çalışmada ikizler, monozigotik ve dizigotik ikizler olarak ele alındığında; monozigotik ikizlerde %80, dizigotik ikizlerde %35 oranında VUR saptanması VUR'un genetik geçiş ile ilişkisini desteklemektedir. VUR tanılı annelerin %50-66' sının çocuklarında da VUR saptanmıştır. Ebeveynden çocuğa geçiş Noe ve ark. tarafından araştırılmış ve 23 VUR tanısı almış ebeveynin 36 çocuğunda VUR görülme sıklığı %66 olarak bildirilmiştir (33). PAX geni (Transkripsiyonel düzenleyici faktör) ile yapılan çalışmalar, VUR'da otozomal dominant geçişi desteklemektedir. PAX geni vücutta doku ve hücrelerin spesifikleşmesini sağlar. PAX-2 özellikle renal hücrelerinde eksprese edilir ve üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin gelişmesini sağlar. PAX-2 geni hasara uğratılmış farelerde metanefritik arrest ve megaüreter gözlenmesi üreteral gelişim ve VUR'da PAX-2 geninin rol oynadığını desteklemektedir (36-37).

Embriyoloji

1. Nefrik sistem: Ürogenital sistem, farklı işlevlere sahip iki kısımdan oluşur: Üriner sistem ve genital sistem. Bu iki sistem embriyolojik ve anatomik olarak içiçedir. Her iki sistem de karın boşluğunun arka duvarında yer alan ara mezodermden gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir boşluğa, kloakaya açılır. Dördüncü haftanın başında servikal bölgedeki ara mezoderm, somitle ilişkisini kaybeder ve nefrotom olarak bilinen segmental hücre topluluklarını oluşturur. Ara mezoderm servikal ve üst torasik bölge hariç alt torasik, lumbar ve sakral bölgelerde kolom boşluğuyla olan ilişkisini ve segmentasyonunu kaybeder, orijinal segment başına iki, üç ve hatta daha fazla boşaltım tubulu oluşturur. Sonuçta segmente olmayan mezodermden nefrojenik doku kordonları meydana gelir. Bunlar da boşaltım tubullerini ve kolom boşluğunun arka duvarında her iki tarafta uzunlamasına yer alan ürogenital kabarıklıkları meydana getirir. İntrauterin yaşam boyunca, kranialden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek sistemi oluşur: Pronefroz, Mezonefroz ve Metanefroz (Şekil 3).



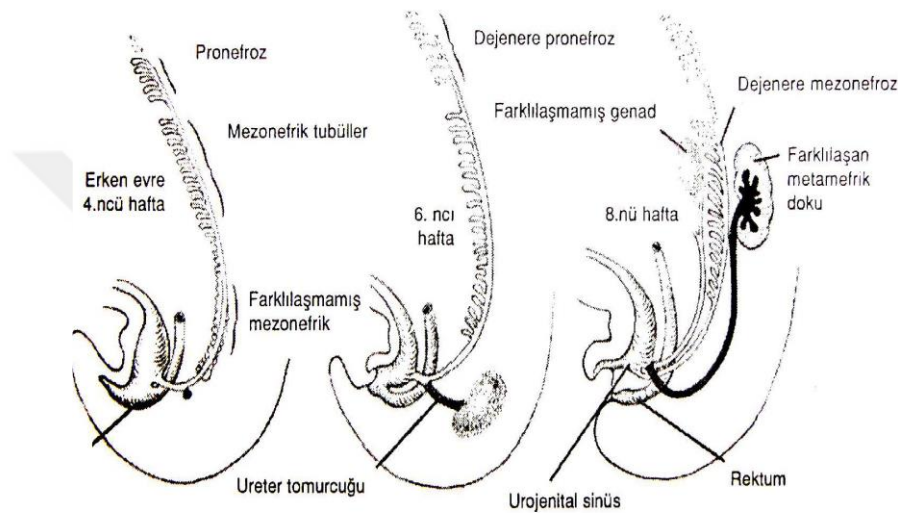
Şekil 3. (a) Pronefroz, Mezonefroz, (b-e) Metanefroz

Bu sistemlerden birincisi rudimenter ve işlevsizdir. İkinci sistem intrauterin yaşamın erken döneminde kısa süre fonksiyon görebilir (4.-8. haftalar). Üçüncü sistemden kalıcı böbrekler meydana gelir. Gelişimin 4. haftasının başlarında pronefrik sistemin regresyonu ile beraber mezonefroza ait ilk boşaltım tubulleri gelişmeye başlar. Bu tubuller Bowman kapsülünü oluştururlar ve medial uzantılarının ucunda bir glomerulus elde ederler. Kapsül ve glomerul birlikte renal korpuskulu meydana getirirler. Tubulus lateralden Wolffian kanalı olarak bilinen toplayıcı kanala girer. İkinci ayın ortasında, gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığından, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital kabarıklık adı verilir. 2. ayın sonunda mezonefroзда kranialdeki tubuller tümüyle kaybolur. Kaudal tubullerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer alır, kızlarda tümüyle kaybolur. Metanefroz veya kalıcı bubreğ, 5. haftada belirir ve yaklaşık 4 haftada fonksiyonel hale gelir. Mezonefrik sistemde olduğu gibi bu sistemin boşaltım birimi de metanefrik mezodermden gelişir. Metanefrozda kanal sisteminin gelişimi diğer böbrek sistemlerinden farklıdır. Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın distal kısmında yer alan bir çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan (Metanefrik divertikül) gelişir. Üreter tomurcuğunu metanefrik mezoderm indükler. Metanefrik divertikülün sap kısmı üretere farklılaşır. Bu tomurcuk metanefrik doku içine penetre olur, ardından genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır. Kalikslerin her biri metanefrik dokuya penetre olurken iki yeni tomurcuk oluşturur. Bu tomurcuklar 12 ve daha fazla tubul oluşturana kadar bölünmeye devam ederler. 5. ayın sonuna doğru ikinci jenerasyondaki tubuller genişleyerek 3 ve 4. jenerasyona ait tubulleri absorbe ederek minor kaliksleri oluşturur. Gelişimin daha sonraki evrelerinde 5. ve takip eden jenerasyonun toplayıcı tubulleri boyca uzarlar ve minor kalikslerin içine doğru toplanarak renal piramitleri oluştururlar. Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptir, üreter tomurcuğundan toplayıcı sistem (Üreter, renal pelvis, major ve minor

kaliksler ve toplayıcı tubul, metanefrik mezodermden ise boşaltım sistemi (Bowman kapsulu, proksimal kıvrıntılı tubul, henle kulpu, distal kıvrıntılı tubul) oluşur. Düz toplayıcı tubuller, tekrar tekrar dallanarak toplayıcı tubullerin bütün tiplerini meydana getirirler. Her bir toplayıcı tubulun ark yapan son kısmı metanefrik mezoderm içindeki mezenşimal hücre kümelerini indükleyerek küçük metanefrik veziküllerin oluşumunu sağlarlar. Bu veziküller uzar ve metanefrik tubulleri oluşturur. Metanefrik tubuller glomerul adı verilen kapiller yumaklarıyla birlikte nefron boşaltım birimlerini oluşturur. Glomerulus ve Bowman kapsulu renal cisimcik adını alır. Nefroenez yaklaşık 8. haftada başlar, 20.-30. haftalarda nefron sayısı ikiye katlanır, 36.haftaya doğru fetus 2500 gram iken glomeruller bütünüyle gelişmiştir. Gebeliğin sonunda gelişmiş her bir böbrekte 800.000 ile 1.000.000 adet nefron bulunmaktadır. Başlangıçta pelviste olan kalıcı böbreğin yükselmesi (sefalik göç) ve rotasyonu doğuma kadar sürer ve T12-L1 vertebra hizasına kadar yükselmiş olur. Doğumda term bebeklerin nefron oluşumunun tamamlandığına inanılır fakat fonksiyonel olgunlaşma ve glomeruler filtrasyon artışı doğumdan sonrada devam eder. Böbrekler doğumda lobule görünümündedir. Süt çocukluğu döneminde intersitisyel doku artışı ve nefronların proksimal tubullerin uzamasına bağlı büyümeye devam etmesi ile bu lobule görünüm genellikle birinci yılın sonunda kaybolur ve böbrekler hacim olarak artar. Ancak nefronların sayısında bir artış olmaz (38-45).

2. Vezikoüreteral Ünite: Fetal gelişimin 3. haftasında endodermal kökenli son barsağın (hindgut) kör ucu allontoisin başlangıç noktasının kaudaline doğru genişleyerek kloakayı oluşturur. Kloakanın ürorektal septum ile bir ventral (ürogenital sinus) bir de dorsal (rektum) parçaya bölünmesi 7. hafta içinde tamamlanır. Kloakal membranda önde ürogenital membran, arkada da anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür. Mezonefrik kanallar ürogenital sinuse açılır. Üreter tomurcuğunun distalinde bulunan metanefrik kanalın kaudal ucu ürogenital sinus

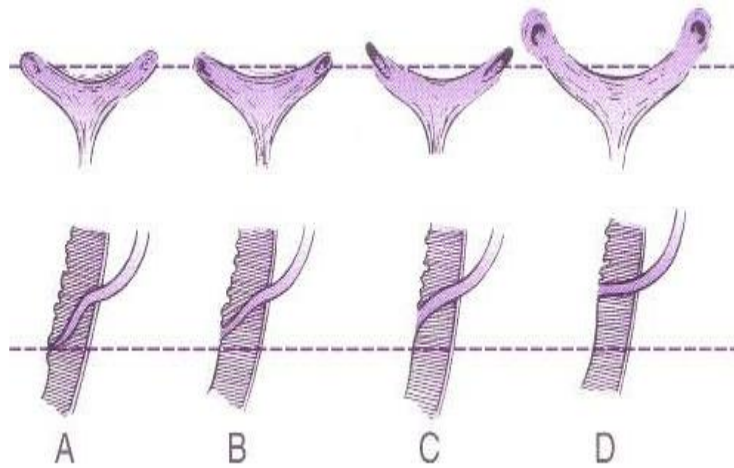
içine absorbe olur. Üreter tomurcuğunun ağzı yukarı ve dış yana göç eder. Mezonefrik kanalın absorbe olmuş mezodermi genişleyerek trigona farklılaşır.



Şekil 4. Ürogenital sinüsün gelişimi.

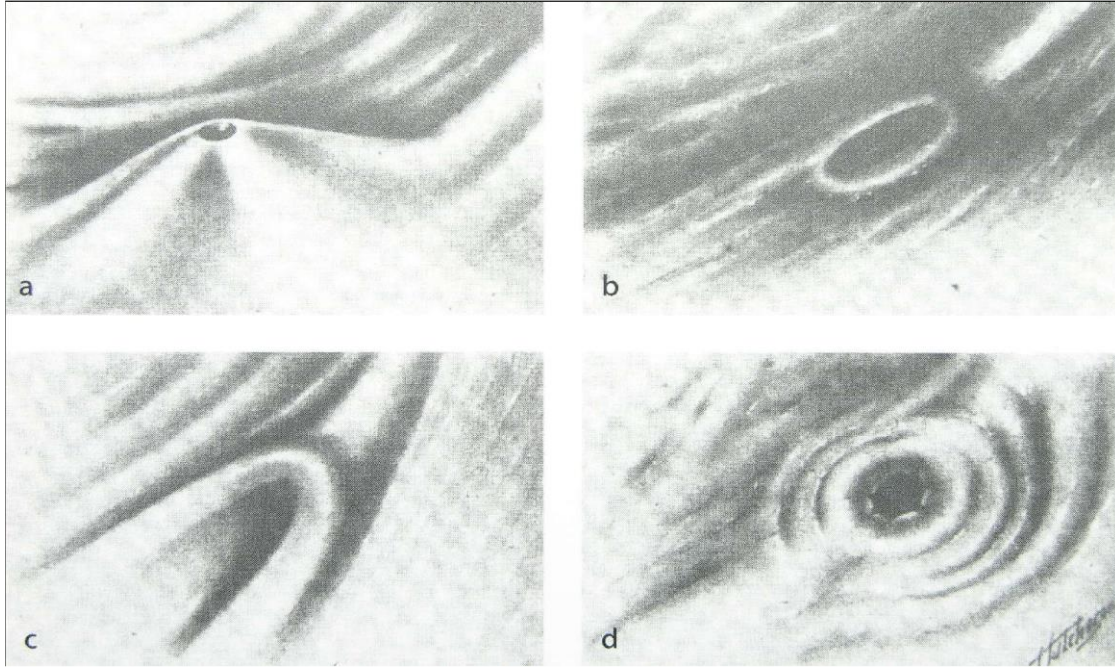
Kloakanın bölünmesi sırasında önceden ürogenital sinuse ağızlaşmış olan mezonefrik kanalların kaudal kısımları (ekskretuar kanal) mesane duvarı içine doğru emilir. Bu yapıdan mesane tabanı ve trigon oluşur. Üreter tomurcuğunun olduğu nokta mesane içindeki üreter orifisini oluşturur. Başlangıçta üreter mezonefrik kanalın bir çıkıntısı iken, ortak boşaltım kanalının emilmesinden sonra mesaneye mezonefrik kanaldan bağımsız girer. Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin çoğunun mekanizmasını açıklar. Üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın bir noktasından çıkar. Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalın distalinden yani ürogenital sinuse daha yakın bir noktadan çıkması primer VUR ile sonuçlanır. Böylece ortak boşaltım kanalı daha kısa olur ve bu kısa kanalın ürogenital sinuse emilmesiyle üreterin mezonefrik

kanaldan ayrıldıktan sonra daha kraniale ve laterale migrasyonuna yol açar. Böylece geniş bir trigon oluşur. Sonuçta normal lokalizasyonuna göre daha lateral ve superiorda yerleşmiş, trigon fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifisler oluşur. 1975’de Mackie ve Stephens VUR’ un embriyolojisi ile ilgili teorilerinde, üreterin anormal pozisyonu ve dolayısıyla submukozal üreterin kısalığını, üreteral tomurcuğun hatalı bir yerden çıkışına bağlamışlardır. Ayrıca üreteral tomurcuğun renal blastemle karşılaşmasında da hata oluşmakta ve bazı olgularda renal disgenezi gelişmektedir. Nitekim yüksek derecede orifisi olan olguların bir kısmında aynı tarafta renal displazi görülmektedir. Eğer üreter tomurcuğu mezonefritik kanalın daha distalinden kaynaklanırsa üreter orifisi mesane içine daha erken girecek ve migrasyon için daha uzun bir zamana sahip olacaktır. Üreter tomurcuğunun distalden kaynaklandığı durumlarda daha lateral ve kranialde gelişecek olan üreter orifisi sonuç olarak daha kısa submukozal segment ve daha dik açı ile mesaneye giren bir üretere yol açar. Kısalmış submukozal segment nedeniyle kapak-supap (flap-valve) mekanizması çalışmayacak ve VUR oluşacaktır (Şekil 5).



Şekil 5. Üreteral orifislerin normal ve anormal konfigürasyonları.

Üreter tomurcuğu normalden daha proksimalden kaynaklandığında ise üreter orifisinin mesane icindeki migrasyonu için yeterli süresi olmayacak ve üreter orifisi normalden daha medial ve kaudalde yer alacaktır. Gelişecek üreter tomurcuğunun çevresindeki mezenkimal doku birikimi yetersiz olacaktır ve intramural üreter kas dokusu açısından da yetersiz kalacaktır. Bu durumda ekskretuar kanalın mesane trigonunun muskuler yapısına katkısı da azalacak, sonuçta mesane trigonu yetersiz gelişecek ve VUR'a eğilim artacaktır (Şekil 6) (38-45).



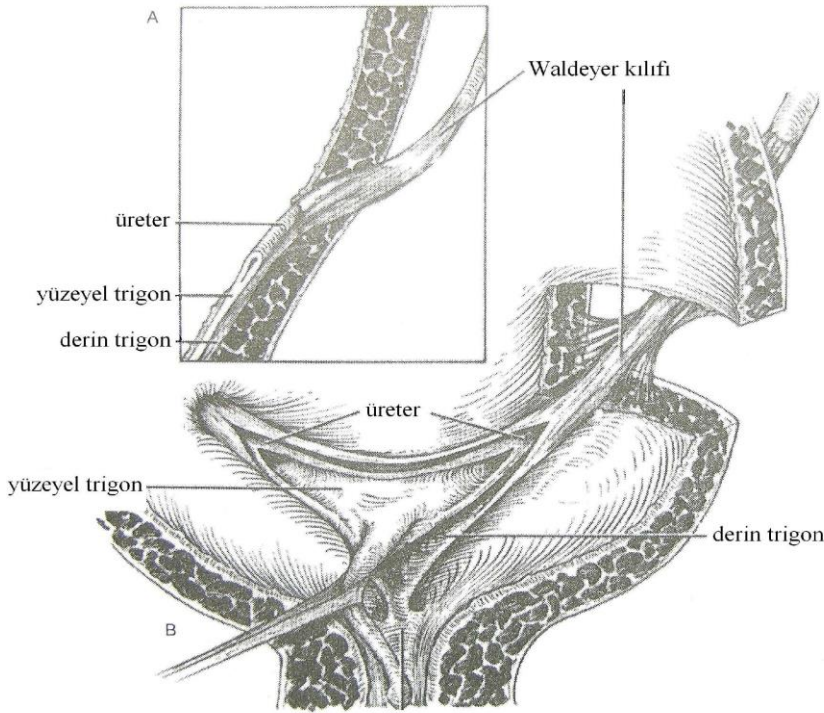
Şekil 6. Normal (a) ve patolojik (b, c, d) üreter orifislerinin endoskopik görünümü.

Üreterovezikal Anatomi

VUR nedenlerinin daha iyi anlaşılabilmesi süreci üreterovezikal bileşim yeri anatomisi çalışmaları ile paralellik gösterir.

Mezodermal Bileşen: Mezonefrik kanaldan gelişen mezodermal bileşen sempatik sinirler tarafından kontrol edilen 2 bölümden oluşmaktadır;

- i. Üreter ve Yüzeyel Trigon: Böbrek kaliksleri, pelvis ve ekstravezikal üreterin düz kas dokusu peristaltik aktiviteye izin veren sarmal liflerden oluşur. Bu lifler mesane duvarına yaklaştıkça uzunlamasına kas lifleri şeklinde yeniden yaplanır. Üreter mesane içinde eğimli seyrederek. İntravezikal üreter yalnızca uzunlamasına kas liflerinden oluştuğundan peristaltik aktivite gösteremez. Bu düz kas lifleri üreter orifisine yaklaştıkça üreterin çatısını oluşturacak lifler her iki yana ayrılarak tabanı oluşturanlarla ve diğer üreterin denk kas demetleriyle birleşir ve yüzeyel trigon oluşur. Bu nedenle üreterotrigoal kompleks tek bir oluşumdur.
- ii. Waldeyer Kılıfı ve Derin Trigon: Normalde üreter 3 kas tabakasında oluşurken distal üreterin mesaneye yakın bölümünde sirküler ve oblik seyreden kas liflerinde longitudinal dönüşüm olur. Böylece bu segment longitudinal düz kas liflerinden oluşur. Histolojik olarak fibromuskuler olan bu yapı Waldeyer kılıfı olarak adlandırılır ve karşı taraf kas lifleriyle birleşerek derin trigonu oluşturur (Şekil 7).



Şekil 7. Normal üreterotrigoal kompleks.

Endodermal Bileşen: Endodermal komponent parasempatik sinirlerle innerve edilen detrusor kasını oluşturur. Bu kasın demetleri çeşitli yönlerde seyreder ve mesane boynunda birleşerek sonlanırlar. Detrusorun üreterin geçişine izin verdiği üreteral hiyatus mesane duvarının en zayıf bölgesidir. Detrusor kası 3 tabakalı yapı gösterir; İç longitudinal tabaka, orta sirküler tabaka, dış longitudinal tabaka (38-45).

VUR Patogenezi

Sağlıklı kişilerde üreterovezikal bileşim yerinde idrarın tek yönlü akışına izin veren bu anatomofizyolojik özelliğe kapak-supap etkisi denir. Üreter içindeki idrar hiyatusa yaklaştıkça intravezikal longitudinal kaslar kasılır ve bu kasılmayla üreter orifisi hiyatusa doğru çekilerek intravezikal üreter kısalır ve genişler, böylece rezistans azaltılmış olur. Genelde 20-35 cmH₂O arasında değişen üreteral peristaltik basınç 8-12 cmH₂O düzeyinde düşük bir istirahat basıncına sahip mesane içine rahatlıkla boşaltılır. İntravezikal üreter mesane mukozası ve detrusor kası arasında ince ve elastik bir yapı olduğundan koaptasyonu için mesanenin istirahat basıncı yeterli olacaktır. Bu supap etkisi pasif süreçtir ve postmortem incelemelerde reflunun oluşturulamamasıyla gösterilmiştir. İşeme sırasında üreterovezikal bileşim yerinin longitudinal kasların orifisi ve submukozal tüneli kapatarak reflüye engel olan kapak-supap etkisinin aktif sürecini göstermiş olur (46-48).

VUR' u engelleyen mekanizmalar;

- Üreterin mesane duvarına oblik yönde girmesi,
- Üreterin mesane içinde submukozal tünel oluşturacak şekilde seyretnesi,

Bu uzunluk üreterin mesane muskuler hiyatusundan internal orifise kadar olan bölümünün uzunluğudur. Distal üreter çapının submukozal üreter uzunluğuna oranı antireflü mekanizmanın etkinliğini belirleyen temel faktördür. Geniş kalibreli ve kısa submukozal

 reterde kapak-supap mekanizması etkili  al maz. Normalde 1/5 olan bu oran, VUR tanılı cocuklarda yapılan bir  al mada 1/1,4 olarak bulunmuştur.

- Yüzeyel trigonun i eme anında kontraksiyonlarıyla üreter orifislerinin mediale çekilmesi,
- Üreterin fiksasyonu için yeterli fibromuskuler destek alması (Waldeyer kılıfı),
- İntravezikal basınç art   sırasında submukozal üreterin okluzyonunu sağlayabilmek amacıyla altında yeterli derin trigon ve detrusor desteği olması,
- Antegrad yönde üreterin normal peristaltizmi ile idrarın mesane icine boşalması (Diurez sırasında gözlenen aktif üreteral peristaltizm de reflüyü önleyen mekanizmalardan biridir),
- İdrarın mesane icine girmesine izin verecek şekilde düşük mesane basıncı,
- Normal anatomik yapının oluşturduğu üreterovezikal bileşim yerinin artan mesane basıncına bağlı olarak idrarın geriye ka   na engel olacak tarzda kapanması,
- Otonom sinir sistemi ve duysal innervasyonun yeterli fonksiyon görmesidir.

VUR etyolojisine göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır;

1) Primer VUR: Embriyolojik gelişim sırasında  reterotrigonal bile imin hatalı gelişimi sonucu oluşan yetersiz valvuler mekanizmanın neden olduğu reflüdür. Üreterovezikal bileşim yerinde aktif ve pasif rol oynayan bu valv mekanizması, mesane icine giren üreterin oblik olarak submukoza boyunca ilerlemesi ve üreterin longitudinal kas tabakasının detrusor icinde dağılımı sonucu oluşur. Üreter tomurcu unun mezonefrik kanalın daha distalinden ya da proksimalinden çıkması primer VUR ile sonuçlanır.

2) Sekonder VUR: Mesane obstruksiyonu veya artm   mesane basıncı sonucu ortaya çıkan VUR tablosudur. Obstruksiyonun süresi ve şiddeti, reflünün şiddetini doğrudan etkiler. Sekonder VUR' da her iki cinste de fonksiyonel nedenler anatomik obstruksiyondan  nde gelmektedir. Erkek  ocuklarda posterior üretral valv anatomik nedenlerin %50' sini olu urmaktadır. Anatomik obstruksiyon kız çocuklarda oldukca nadirdir ancak üreterosel her iki cinste de mesanedeki trigonun yapısını bozarak VUR' a neden olabilir. Fonksiyonel

nedenler arasında nörojenik mesane, mesane disfonksiyonu gösterilebilir. Bozulmuş mesane dinamiğine sahip her çocuk risk altındadır. Düşük kompliyans gösteren mesane veya sfinkter detrusor uyumsuzluğu çocuklarda VUR' a zemin hazırlar. Spina bifida ve nörojen mesaneye sahip hastalarda VUR görülme sıklığı artmaktadır. Diğer bir sorun ise nörolojik olarak normal olan çocuklarda görülen anormal işeme paterni ve mesane disfonksiyonudur. Mesane disfonksiyonu gösteren hastalarda intravezikal basınç artışı belirgindir ve bunun sonucu olarak da VUR sıklığı artar. Koff ve ark. işeme disfonksiyonu nedeniyle ürodinamik olarak araştırdıkları vakaların %50' sinde VUR saptadılar (49). Homsy ve ark. VUR tanısı alan hastalarda en sık görülen ürodinamik bozukluğun inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları olduğunu bildirmiştir (50). Mesane disfonksiyonu sonucu gelişen VUR mesane boşalımının tam olarak gerçekleştirilememesine, dolun ve işeme sırasında mesane basıncının daha da artmasına yol açmaktadır. Soygur ve ark. VUR tanısı alan ve eşlik eden ek anomali veya nörolojik problemi olmayan 62 hastanın ürodinamik değerlendirmesi sonucunda vakaların %54' ünde işeme disfonksiyonu bildirmiştir (48). Ayrıca işeme disfonksiyonu bilateral VUR vakalarında unilateral VUR vakalarına göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Chandra ve ark. VUR tanısı alan, üriner sistem anomalisi veya nörojen mesanesi olmayan 75 süt çocuğunda yaptığı ürodinamik incelemede vakalarının %79' unda işeme disfonksiyonu olduğunu bildirmiştir (51). Bu çalışmada da bilateral yüksek dereceli VUR vakalarında tek taraflı veya düşük dereceli VUR vakalarına göre detrusor hiperrefleksiyonunun daha yüksek oranda görüldüğü ve işeme basıncının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Konservatif olarak izlenen ve mesane instabilitesi gösteren 35 vakanın %55' inde 5 yıllık izlem sonunda VUR' un spontan düzeldiğini bildirmiştir. Bu çalışmada normal mesane fonksiyonlu VUR hastalarında ise spontan düzelme oranının %67 olduğu bildirilmiştir. Üreterovezikal bileşim yerinde tamir edilemez hasar oluşmadıkça sekonder VUR' un nedeninin tespiti ve tedavisi ile VUR'un spontan düzelmesiyle sonuçlanır.

VUR' un en önemli uzun dönem komplikasyonu nefropatidir. Reflü nefropatisi VUR' a sekonder olarak gelişen renal parenkimal skar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder. Hastanın yaşı, virulan bakteri suşları, enfeksiyon başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü varlığı renal skar gelişimini doğrudan etkileyen temel faktörlerdir. Hodson ve ark. tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda renal skarın önemini tanımladı ve renal skarlı vakaların %97' sinde VUR saptadı (52,53). Daha sonraki çalışmalarda VUR saptanan hastaların %30-60' ında VUR nefropatisi saptanmıştır. İYE ve renal skar arasındaki ilişki açık olmakla birlikte steril VUR sonucu skar gelişimi tartışmalıdır. Hodson ve ark. ilk olarak domuzlarda, Mendoza ve ark. maymunlarda steril VUR ve yüksek basıncın renal skara yol açabileceğini deneysel olarak göstermiştir (53-54). Yüksek intravezikal basınç ve intrarenal reflü intersitisyel fibrozise yol açar. Basıncın proksimale yansması postglomeruler kan akımını azaltarak medulla ve kortekste iskemik hasara neden olur. Smellie ve ark. profilaksi alan, komplike olmayan 150 primer VUR tanılı böbrekte yeni skar oluşmadığını saptadı (55). Bu nedenle yüksek basınç olmadan VUR' un tek başına renal parenkimal hasara yol açtığı söylenemez. Hasta yaşı küçüldükçe renal skar gelişme riski artmaktadır. Bu risk bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir. IRSC verilerine göre VUR tanısı alan çocuklarda izlemleri sırasında renal skar gelişimi iki yaş altında %23.7, iki-dört yaş arasında %9.8, beş yaş ve üzerinde ise %4.6 olarak saptanmıştır (56). Ayrıca VUR derecesi ile renal skar gelişimi arasındaki korelasyon çalışmalarla ortaya konmuştur. Skoog ve ark. grade I VUR' da %5, grade II VUR' da %6, grade III VUR' da %17 ve grade V VUR' da ise %50 oranında renal skar gelişimin olduğunu bildirmiştir (57). Yüksek dereceli VUR' da düşük dereceli VUR' a göre akut piyelonefrit atağı daha sıktır. Papilla konfigürasyonunun üriner sistem enfeksiyonlarında renal parenkimi patojen mikroorganizmalardan koruduğu gösterilmiştir. Düz veya konkav papillalarda konveks papillalara göre intrarenal reflü riski daha yüksektir. Konveks papillaların anatomik yapısı idrarın geriye doğru böbrek

medullasındaki toplayıcı kanallara akımını engellemektedir. VUR tanısı alan süt çocuklarında intrarenal reflü sıklığı %5-15 arasında bildirilmiştir. Süt çocuklarında intrarenal reflünün daha sık görülmesinin nedeni toplayıcı kanalların göreceli olarak daha geniş olması ve kontrast maddenin renal parenkime daha kolay geçmesi olarak düşünülmektedir. İnsan böbreklerinde yapılan morfolojik çalışmalarda vakaların 2/3'ünde intrarenal reflüye yol açacak yapıda renal papillaların olduğu bildirilmiştir. Renal skarlı daha büyük çocuklarda fibroz doku intrarenal reflüyü önlemektedir. Deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler renal skar gelişimi için VUR ile beraber intrarenal reflü ve İYE' nin bir arada olması gerektiğini düşündürmektedir.

VUR' un uzun dönem komplikasyonları

- 1) Hipertansiyon:** Çocuklarda hipertansiyonun en sık nedenlerinden biri VUR nefropatisidir. Jacobson ve ark. 27 yıllık izlemde VUR nefropatisine sekonder piyelonefritik skarlı vakalarda hipertansiyon sıklığını %23 olarak saptamıştır (58). Smellie ve ark. çocukluk çağında semptomatik İYE gelişen vakaların 18 yıllık izlemi sonunda yaptığı taramada hipertansiyon oranını %7.5 olarak bildirmiştir (55). Son 20-30 yılda VUR tarama ve tedavi yöntemlerinde gelişmeler sayesinde VUR' a bağlı hipertansiyon sıklığı azalmaktadır. Ayrıca renal skar gelişen vakalarda VUR tedaviyle düzeltildiğinde hipertansiyona olan eğilim değişmemektedir.
- 2) Renal Gelişim Geriliği:** Kontrol altına alınamayan, tekrarlayan İYE' de VUR' a bağlı renal gelişim geriliği gelişmektedir. Ancak üriner enfeksiyon kontrol altına alındığında renal gelişimin normal olarak devam etmektedir.
- 3) Renal Yetersizlik:** Renal yetersizlik VUR nefropatisinin ciddi sonuçlarından biridir. Jacobson ve ark. VUR nefropatisi nedeniyle izlediği vakaların %10' unda son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) geliştiğini bildirmiştir (58). Lee ve ark ise SDBY ve kronik böbrek yetersizliğinin (KBY) %5' inin VUR' a bağlı olduğunu göstermiştir (59). Ancak günümüzde bu oranın gelişmiş ülkelerde azaldığı görülmektedir. Gelişmiş toplumlarda

İYE' de erken tanı, uygun tedavi, profilaksi uygulaması ve kardeş taraması ile renal yetersizlik insidansı azaltılmıştır. Bu toplumlarda SDBY' nin % 1' i VUR' a bağlıdır. Fakat gelişmekte olan toplumlarda bu oranın %15-20 arasında olduğu, maalesef ülkemizde ise renal yetersizliklerin %32' sinden VUR' un sorumlu olduğu saptanmıştır (60).

4) Büyüme Gelişme Geriliği: Tekrarlayan İYE geçiren VUR' lu çocuklarda büyüme gelişme geriliği gelişmektedir (61). Bu vakalar İYE kontrol altına alındığında normal somatik gelişimi yakalayabilirler.

5) Gebelikte VUR Komplikasyonları: Gebelikte üriner sistem yapısı hormonal etkilerle değişikliğe uğrar ve bu değişim gestasyonun sonuna kadar artarak devam eder. Gebelik süresince üst uriner sistemdeki idrar miktarı artar ve yavaşlayan drenaj sistemi mikroorganizmaların yerleşmesine zemin hazırlar ve piyelonefrit riskini arttırır. VUR varlığı hamilelikte anne için risk faktörü olacaktır. Çocukluk çağında VUR öyküsü olan kadınlarda gebelik sırasında İYE ile ilişkili morbiditede artışı söz konusudur. Bu vakalarda VUR' un düzelmiş olması sonucu değiştirmemektedir.

VUR' da Tanısal Yaklaşım

VUR' u olan hastalar İYE semptomları ile başvurur. Yenidoğanlarda semptomlar üriner sisteme özgü olmayabilir. Yenidoğanlarda kilo kaybı bazen tek bulgu olabilirken, süt çocukları ve küçük çocuklar ateş, kötü kokulu idrar, sık idrar yapma, dizuri, bulantı, kusma bulguları ile başvurabilirler. Şikayetlerin genelde çok özgün olmaması nedeniyle İYE ve VUR sıklıkla atlanabilmekte, hastaların bu semptom ve bulguları genelde üst solunum yolu enfeksiyonu, akut otit, akut gastroenterit olarak değerlendirilebilmektedir. Bunun sonucu olarak da tanıya kadar geçen süre içinde ciddi renal parenkimal hasar gelişebilmektedir. Hastada İYE şüphesi varsa uygun şekilde alınmış idrar kültürü ile enfeksiyonun kanıtlanması gerekir. Bu amaçla kullanılan metodlar üriner kateterizasyon, suprapubik aspirasyon veya büyük çocuklarda orta akım idrar örneği alınmasıdır. İYE tanısı alan çocuklarda VUR

görölme sıklığı %30-50 arasında değişmektedir. Bu vakaların yaklaşık %30' unda ise renal skar gelişmektedir. Hasta klinik bulgu vermeden veya tek bir atak sonucunda da renal skar gelişebilmektedir. VUR için tanısai yaklaşım çocuğun yaşı, öyküsü, fizik muayene bulgularına göre belirlenmelidir. İYE tanısı alan beş yaş altındaki tüm çocuklara ileri araştırma yapılmalıdır. Bir kez İYE geçiren çocukların ikinci kez İYE geçirme riski %60-85' tir ve bu vakaların hemen hemen yarısı asemptomatiktir. Üst üriner sistemde antenatal dilatasyon gözlenen tüm yenidoğanlar VUR açısından araştırılmalıdır. Beş yaş üstü çocuklarda ise İYE öyküsü, fizik muayene bulguları ve takibine göre VUR açısından araştırılmasına karar verilmelidir.

VUR' da Görüntölleme Yöntemleri

Voiding Sistoüreterografi (VCUG)

VUR varlığı klasik olarak VCUG veya RNC ile gösterilebilir. Her iki yöntem de steril şartlarda mesane içine kateter ile girilerek radyokontrast veya radyofarmasötik madde ile mesanenin doldurulup görüntölmesi esasına dayanır. Direkt sistografi olan her iki testin başarısında atravmatik kateterizasyonun önemli yeri vardır. Eksternal üretral mea bölgesi önce ılık steril su veya serum fizyolojik ile, ardından antiseptik solüsyonla temizlenir. Üriner kateter steril lubrikan kullanılarak üretraya yerleştirilir. Kız çocuklarda kateterizasyon eksternal üretral mea iyice göröldükten sonra tek bir defada ve tereddütsüz olarak yapılmalıdır. Test sırasında çocuğun kooperasyonu için bu durum çok önemlidir. Erkek çocuklarda ise prepisyum ve glans penis steril olarak temizlendikten sonra kateter yavaş ve sürekli şekilde mesaneye kadar itilir. Kapalı veya spastik sfinkter ileri geri hareketlerle aşılımaya çalışılmamalıdır. Erkek çocuklarda üretra uzunluğu nedeniyle kayganlaştırma işlemi daha önemlidir. Kateter takıldıktan sonra flaster ile vücut dış yüzeyine tespiti kızlarda uyluk iç yüzüne, erkek çocuklarda ise penis dorsal shaftına yapılır. Anestezi altında veya foley kateter

ile yapılan çalışmalar statik çalışma halini alır ve VUR taramasında doğru sonuç vermeyebilir (62-67).

Floroskopik Voiding Sistouretrografi

VCUG VUR şüphesi olan hastalarda en sık başvuru alan standart radyolojik görüntüleme yöntemidir. Mesane kateterizasyonu gerektiren bir tetkik olduğu için invaziv ve ağrılıdır. Mesane kateterizasyonunu takiben seyreltilmiş kontrast madde 70 cmH₂O basınç ile mesaneye verilir. İntermittan floroskopi altında hastanın üriner sisteminin dolum ve işeme fazında spot radyografileri çekilir ve VUR varlığı araştırılır. Tam bir sistogram aynı zamanda üreterovezikal bileşkenin ve üretranın işeme fazındaki görüntüsü ile işeme sonrası mesane görüntüsünü de içerir (68-73).

Radyonuklid Sintigrafi (RNC)

Floroskopik VCUG' nin sintigrafik olarak eşdeğeridir. Kateterizasyon işlemi benzerdir ve RNC de invaziv bir yöntemdir. Radyofarmasötik ajan Tc-99m pertecnetate'dır. Uygulama dozu beş yaş altındaki çocuklarda 1 mCi (miliCurie), beş yaş üstü çocuklarda 2 mCi' dir. Serum fizyolojik içinde 70 cm yükseklikten serbest akım şeklinde üriner kateter aracılığı ile mesaneye verilir. Mesane dolumu ve işeme sırasında gama kamera ile toplanan radyoaktif imajlar bilgisayar ortamında görüntü olarak ortaya konur. İndirekt RNC MAG (merkaptasetiltriglisin) renogram sonrası istenebilen, kateterizasyon gerektirmeyen, noninvaziv fakat duyarlılığı düşük bir diğer sintigrafik yöntemdir. RNC ile hastaya verilen radyasyon yükü overlere 0,05 mGy, testiküler dozu 0,01- 0,02 mGy' dir ve bu miktar VCUG ile alınan dozun yaklaşık %1' i kadardır. Willi ve Treves 1985'te RNC ile VUR' u derecelendirmiştir; Grade I: Üreterlere sınırlı VUR, Grade II: Renal pelvise ulaşan ancak dilatasyon göstermeyen VUR, Grade III: Renal pelvis ve üreterlerin dilate görünüm aldığı VUR' dur (74-81).

VUR' da Prognoz

VUR birçok vakada spontan düzelme eğilimindedir. Somatik buyume ile beraber submukozal üreter boyunun uzaması sonucu tünel boyu/üreter çapı oranı artar ve reflü spontan olarak geriler. Spontan düzelme oranını VUR' un saptandığı yaş ve reflü derecesi doğrudan etkilemektedir. Yapılan birçok çalışmada grade I-III VUR'un antibiyotik profilaksisi altında somatik büyüme ile beraber zamanla renal skar oluşmadan spontan düzeldiği gösterilmiştir. Skoog ve ark. beş yıllık izlem sonunda uzun dönem profilaksi ile grade I-III VUR' lu vakaların %80 oranında spontan düzeldiğini saptamıştır (57). Aynı çalışmada bir yaş altında tanı alan vakalarda VUR' un spontan düzelmesi için geçen sürenin bir yaş üstü vakalara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Yüksek dereceli VUR vakalarında ise spontan düzelme oranı daha düşüktür. Birmingham Reflux Study Group beş yıllık izlem sonunda grade III ve üzerindeki VUR vakalarının %50 'sinin spontan düzeldiğini bildirmiştir (82). Burge ve ark. antenatal tanıli VUR vakalarının üç yıllık izleminde %61' inin spontan düzeldiğini bildirmiştir (83). Aynı çalışmada grade III ve üzerindeki VUR vakalarının üç yıllık izleminde %54' ünde spontan düzelme saptanmıştır. VUR görülme sıklığı yaş küçüldükçe artmakla beraber, bu çocuklarda VUR derecesinden bağımsız olarak spontan düzelme şansı daha yüksektir. Cinsiyetin VUR' un spontan düzelmesi üzerine etkisi gözlenmemiştir. İzlemde kendiliğinden gerilemeyen VUR cerrahi olarak düzeltilir.

d) Etkenler

İYE' de etken sıklıkla bakteriler olmakla birlikte nadiren virüs ve mantarlar da sorumlu olabilmektedir. İYE' lerin yaklaşık %95' i tek mikroorganizma ile gelişmektedir. Ancak nazokomiyal enfeksiyonlarda birden fazla mikroorganizma etken olabilmektedir. Komplike olmayan İYE' nin %80' inden E.Coli sorumludur. Bunların da çoğu üropatojen olarak adlandırılan belli birkaç E.Coli O serotipi rol oynar (Tip 1,2,4,6,7,8,16,18,75,150). Komplike

İYE' lerde Enterococcus spp, Pseudomonas spp. ve diğer gram negatif bakteri sıklığı artmasına karşın bu grupta da yine en sık rastlanan etken E.Coli' dir. Hastane kaynaklı İYE' lerde en sık etken yine E.Coli'dir (%50). Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia türleri diğer nazokomiyal İYE etkenleridir. Hastanede yatış süresi uzadıkça Pseudomonas spp. ve Serratia sıklığı artarken E.Coli ve Proteus spp. görülme sıklığı azalmaktadır. Üriner kateterizasyon yapılan hastalarda S.Epidermidis, DM'li hastalarda B grubu streptokok en sık izole edilen etkindir. S.Aureus bakteriürisi sıklıkla bakteriemiye takiben ortaya çıkan metastatik renal enfeksiyonlarına bağlıdır. Herhangi bir üriner girişim uygulanmamış hastada S.Aureus' a bağlı İYE çok nadirdir. Adenovirüslerin, özellikle tip 11' in, çocuklarda hemorajik sistit etkeni olduğu gösterilmiştir.

e) Klinik Bulgular

İYE 'de klinik bulgular çocuğun yaşına, üriner sistemde etkilenen bölgeye ve inflamasyonun şiddetine göre değişmektedir;

Yenidoğan döneminde şikayetler nonspesifiktir. Tartı alımında yavaşlama ya da tartı kaybı, vücut sıcaklığında düzensizlik (hipotermi ya da hipertermi), beslenme güçlüğü, huzursuzluk, kusma, batın distansiyonu, sarılık ilk başvuru şikayeti olabilmektedir. Bu dönemde sepsis sıklıkla tabloya eşlik etmektedir. Kan ve idrar kültürlerinden elde edilen mikroorganizmalar %30 oranında benzerlik göstermektedir.

Süt çocuğu döneminde ateş, huzursuzluk, beslenmenin reddedilmesi, kusma ve ishal ilk başvuru şikayeti olabilmektedir.

2 yaşının üzerindeki çocuklarda sıklıkla üriner sisteme spesifik semptomlar görülür. Dizüri, sık idrar yapma en sık bulgulardır. Ancak dizürinin vajinit, üretrit gibi enfeksiyonlarda da görülebileceği unutulmamalıdır. Gece ya da gündüz idrar kaçırma özellikle kız çocuklarında görülebilen bir bulgudur. Mesane kontrolü olan bir çocuğun geceleri idrar kaçırmaya

başlaması İYE belirtisi olabilir. Semptomatik İYE’ de çocuklarda hematüri görülebilir, akut sistitli çocukların %20-25’inde makroskopik olabilir. Ancak sadece hematüri veya albuminürinin İYE açısından tanısal değeri yoktur.

Yan ağrısı, ateş, titreme, kostovertebral aç hassasiyeti pyelonefrit ile ilişkili klinik bulgulardır. Hipertansiyon nadiren klinik tabloya eşlik eder. Akut böbrek yetmezliği akut piyelonefritin bir komplikasyonudur Proteusa bağlı tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda böbrek taşları gelişebilmektedir. Bu mikroorganizmalar üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksit açığa çıkarır, alkali özellik kazanan idrarda taş oluşumu da kolaylaşmaktadır.

f) Tanı

İdrar Mikroskopisi: İYE tanısında kullanılan ilk tetkik idrarın mikroskopik incelemesidir. Bu incelemede uygun temizlikten sonra alınacak orta akım idrarı kullanılmalıdır. Örnek santrifüj edilmeden incelemenin yapılması uygundur. Normalde idrarda lökosit bulunmamalıdır, mm³’ de 10’dan fazla lökosit bulunması piyüri olarak değerlendirilir. İYE dışında vajinal akıntı, kimyasal irritasyon, ateş ve viral enfeksiyonlar da piyüriye neden olabilir. Apandisit, glomerülonefrit ve renal tüberküloz steril piyüri nedenleridir. Sediment incelemesinde lökosit silendiri görülmesi piyelonefrit lehinedir. İdrar örneğinde lökosit görülmemesi İYE’ yi ekarte ettirmez. İdrarın gram ya da metilen mavisi ile boyanarak incelenmesi de tanı açısından önemlidir. Santrifüje edilmemiş bir idrar örneğinin gram ile boyanarak her alanda (x100 büyütmede) $1 \leq$ bakteri saptanması bu idrar örneğinde $10^5/\text{ml} \leq$ bakteri olduğunu gösterir.

Lökosit Esteraz: Piyüriyi saptamak amacıyla kullanılan hızlı bir tarama testidir. İdrarda mililitrede $10 \leq$ sayıdaki lökosit saptamak için duyarlılığı %75-96, özgüllüğü %94-98’dir. Ancak lökosit esterazın negatif olması İYE’ yi ekarte ettirmez.

Nitrit: Bakteriürinin saptanmasında en sık kullanılan indirekt yöntemlerden biridir. Testin dayandığı temel prensip normalde de idrarda bulunan nitratın bakteriler tarafından nitrite indirgenmesidir. Sabah aç karna alınan konsantre idrarda nitrit pozitifliği oldukça değerli bir bulgudur. Ancak az sayıda bakteri ile oluşan enfeksiyonlarda yalancı negatiflik saptanabilir.

İdrar Kültürü: Altın standart tanı yöntemidir. İdrar kültürü için örnek torba ile (orta akım idrarı), kateter ya da suprapubik aspirasyonla alınabilir. Pratikte en çok kullanılan orta akım idrarıdır. 2 kez orta akım idrarında $10^5/\text{ml} \leq$ bakteri üremesi %95 tanı koydurucudur. Torba bağlama infantlarda ve tuvalet eğitimi almamış çocuklarda kullanılan bir örnek alım metodudur. Perineye steril bir torba yapıştırılır ve 30 dakika içinde idrar alınmaya çalışılır. Süre uzarsa torba değiştirilir. Bekletilmeden ekilen kültürde üreme olursa değeri %95, üreme olmazsa değeri %100'dür. Torba ile alınan idrarda kontaminasyon sık karşılaşılan bir problemdir. Şüpheli durumlarda suprapubik aspirasyon veya kataterizasyon yapılmalıdır. Suprapubik alınan idrar kontaminasyonun engellenmiş olması nedeni ile çok değerlidir. Kateter ile alınan idrar orta akım idrarı ile benzer tanısal değere sahiptir. Orta akım idrarı tuvalet eğitimi almış çocuklarda kullanılabilir. Kantitatif olarak değerlendirilen idrar kültürü gerçek bakteriüri ile kontaminasyonu ayırmada oldukça faydalıdır. Akut piyelonefrit başta olmak üzere bazı klinik durumlarda daha az sayıda bakteri üremesi de rastlanılan bir durumdur. Bu nedenle semptomları İYE ile uyumlu hastalarda bilinen bir mikroorganizma için 10^2 - 10^4 CFU/ml bakteri üremesi de anlamlıdır. $10^2/\text{ml}$ 'nin altındaki üremeler anlamlı değildir. Kültürde yalancı pozitiflik, kontaminasyon ya da laboratuvar kurallarına uygun kültür yapılmamasına bağlıdır. Kültürde yalancı negatiflik, önceki antibiyotik kullanımı, örnek alma hazırlığının sabun ya da dezenfektanlarla yapılmasından kaynaklanır. İYE idrar kültürü ile kanıtlandığında üst üriner sistemin enfekte olup olmadığına karar verilmelidir. Yüksek ateş (>38.5 °C), kostovertebral açısı hassasiyeti, kusma, titreme, letarji, lökositoz (>12000 hücre/ mm^3), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (>25 mm/saat), yüksek C-Reaktif

Protein (CRP) düzeyi (>20 mg/L) piyelonefrit için değerli klinik ve laboratuvar bulgularıdır. Ateş enfeksiyonun lokalizasyonu konusunda fikir verebilir. Akut sistit çoğunlukla yüzeyseldir, mukoza tutulumu olur, daha alt tabakalar etkilenmediği için sıklıkla inflamatuvar yanıt gelişmez. ESH ve CRP' nin normal olması renal enfeksiyonu ekarte ettirmez. Akut renal enfeksiyonlarda özellikle süt çocukluğu döneminde kreatinin klirensinde düşme, BUN ve serum kreatininde yükselme olabilir, akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Görüntüleme Yöntemleri

İYE'de renal parankim tutulumunu ve tutulumun şiddetini tespit etmek amacıyla görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Direkt Üriner Sistem Grafisi: Üriner sistemde taş, nefrokalsinosis ve böbrek boyutları hakkında fikir verir.

Ultrasonografi (USG): İYE geçiren çocuklarda noninvazif olması nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Böbrek boyutları, şekli ve toplayıcı sisteme ait anatomik defektler hakkında bilgi verir. Uygulayan kişinin deneyimine bağlı olması ve akut inflamatuvar değişiklikleri saptama duyarlılığının düşük olması akut piyelonefrit tanısındaki değerini düşürmektedir.

İntravenöz Pyelografi (İVP): Pelvikalisial sistemin görüntülenmesi için en önemli görüntüleme yöntemidir. Pelvis, renal parankim ve üreter morfolojisini gösterir. Böbrek boyutları ve varsa renal skar hakkında bilgi verir. İVP ile görüntülenebilir renal skar oluşumu için yaklaşık 8-24 ay geçmesi gerekmektedir. Küçük çocuklarda uygulamanın zor olması ve uygulanan radyasyon bu yöntemin önemli dezavantajlarıdır.

Voiding Sistoüretrografi (VCUG): VUR'un değerlendirilmesi için en değerli tanı yöntemidir. Mesane kateterizasyonu ve mesanenin kontrast madde ile dolumu gerekmektedir.

Sintigrafi: Renal parankimin görüntülenmesi için ^{99m}Tc ile işaretli dimerkaptosuksinik asit (^{99m}Tc DMSA) ve MAG-3 (mercaptoasetil triglisin) kullanılır. Akut

piyelonefritte sadece izotopik madde tutulumu azalırken kalıcı renal skarlarda tutulumda azalmaya hacim kaybı da eşlik eder. Akut dönemde tutulumda azalma olan hastaların %50'sinde 4-6 ay sonra yapılan sintigrafi sonucu normal saptanır. Akut piyelonefritte oluşan hasarın skar olarak değerlendirilebilmesi için 4-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. Tc99m-DMSA ile renal kortikal sintigrafi üriner enfeksiyonlu çocuklarda renal hasarı tanımlamada ve iyileşmeyi veya kalıcı hasarı belirlemede kullanılan bir yöntemdir. DMSA sintigrafisinin akut piyelonefritin erken tanısı ve lokalizasyonunu belirlemedeki duyarlılığı %91 özgüllüğü ise %99 bulunmuştur. Tc99m-DMSA güçlü bir şelatlayıcı ajan olarak kullanılan dimerkaptosüksinik asidin teknesyum-99m ile işaretlenmesiyle elde edilmektedir. Böbrekteki tutulumun iki yoldan gerçekleştiği bilinmektedir:

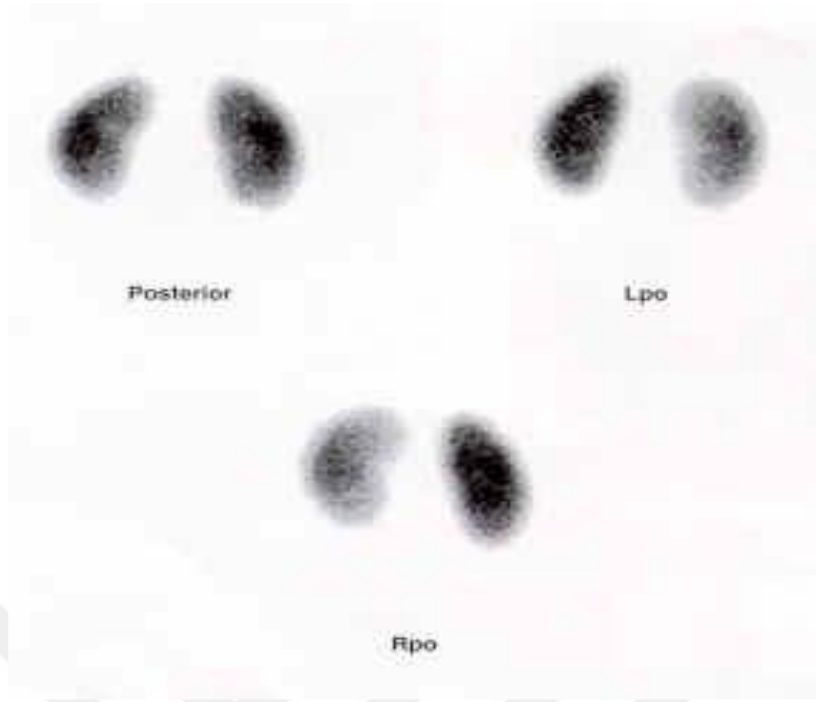
- Tubuler reabsorbsiyon,
- Doğrudan peritubuler damarlardan hücre içine geçiş.

Tc-99m DMSA tutulumunun renal kan akımı ve renal doku miktarı ile doğru orantılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. İntravenöz yoldan verildikten sonra %90'ı plazma proteinlerine, %0-5 arasında değişen oranlarda da eritrositlere bağlanmaktadır. Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle glomerüler filtrasyona çok az geçmekte, büyük oranda renal parankimde tutulmaktadır. Tc99m-DMSA %5-10 oranında böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılırken, verilen dozun yaklaşık yarısı uzun süre (yaklaşık 6 saat) böbrek parankim hücrelerinde lokalize olur. Otoradyografik çalışmalarda DMSA'nın proksimal tubulus hücreleri ile henle kulbunun üst kısımlarında hücre içinde sitoplazma, nükleus ve mikrozomlarda yoğunlaştığı ve renal korteks/medulla tutulum oranının 16/1 olduğu gösterilmiştir. Avrupa Nükleer Tıp Birliği Pediatrik Çalışma Grubu'nun önerdiği dozlar kullanılarak yapılan DMSA sintigrafisinde tüm yaş gruplarında maruz kalınan radyasyon dozu çalışma başına 0,9 mSv'dir . DMSA görüntülerinde radyofarmasötüğün dağılım şekli renal korteksin morfolojisini

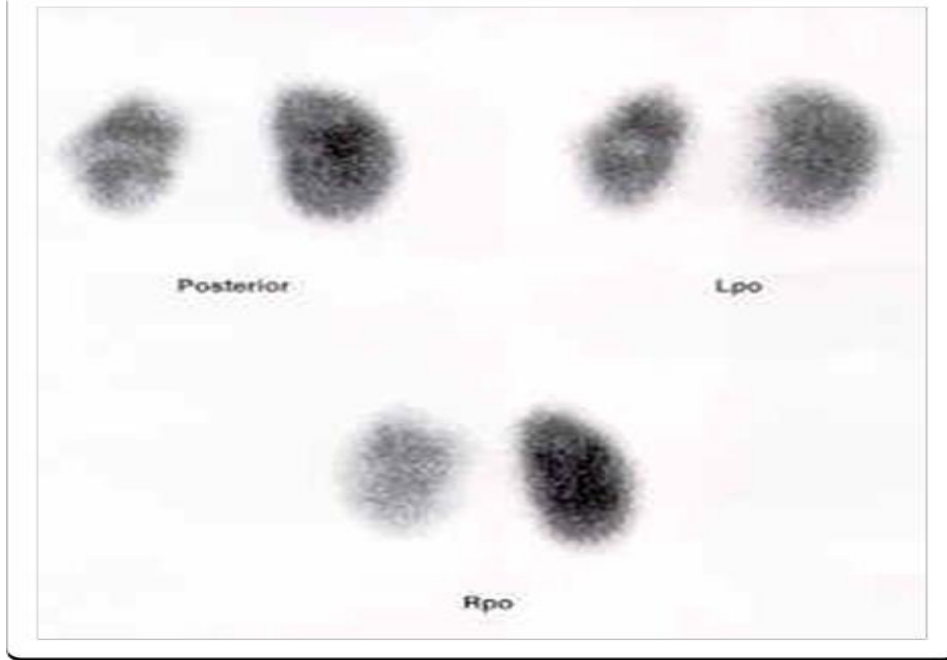
yansıtır. Normalde fonksiyone eden renal kortekste homojen DMSA dağılımı gözlenir. Fonksiyone etmeyen kortekste, medulla ve toplayıcı sistemde DMSA tutulumu gözlenmez. DMSA sintigrafisinde normal varyantlarına ilişkin örnek gösterilmiştir (Şekil 1). DMSA tutulumu fonksiyone böbrek parankimi ile orantılı olduğundan, her bir böbreğin total fonksiyona katılım oranları (rölatif veya split fonksiyon) uygun yazılım paketleri kullanılarak kolayca hesaplanabilmektedir.

Akut piyelonefritte Tc99m-DMSA tutulumundaki azalmanın patofizyolojik mekanizmasının multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kortikal Tc99m-DMSA tutulumu renal kan akımına ve proksimal tübüler hücre membranı transport fonksiyonuna bağlıdır. Bunlardan herhangi birinde veya her ikisinde gelişen bir patoloji DMSA tutulumunda fokal veya diffüz azalmaya neden olmaktadır.

DMSA sintigrafisinde akut piyelonefrite ait bulgular genellikle tek veya multipl, fokal, yumuşak kenarlı, kontur deformitesi veya hacim kaybı olmadan radyofarmasötik tutulumunun azalması veya tamamen kaybolması ile ortaya çıkar. Lezyonların büyük çoğunluğu üst veya alt pollerde meydana gelirken, böbrek orta zonu da sıklıkla etkilenir. Büyümüş böbrekte diffüz olarak azalmış DMSA tutulumu akut piyelonefritte daha az rastlanan sintigrafik ulgulardan birisidir. Matür bir kortikal skar DMSA sintigrafisinde genellikle kontraksiyon ve etkilenen kortekste volüm kaybı ile birlikte (Şekil 2). Bu kortikal incelme renal konturda yassılaşıma veya kama şeklinde defekt olarak da belirginleşebilir. Matür skarın sintigrafik bulguları lezyonun şiddet, süre ve lokalizasyonuna bağlıdır. DMSA sintigrafisinde akut piyelonefrite bağlı lezyonlar ile kronik skarların ayırıcı tanısında deneyim ve klinik bulgular çok önem kazanmaktadır. Ayrıca geçici DMSA defektleri hastalığın akut döneminin 3-4 ay sonrasına kadar kalıcı olabilmekte, 6-12 ay sonrasına kadar değişim gösterebilmektedir. Değişik çalışmalarda akut dönemde DMSA sintigrafilerinde anormal bulgular saptanan böbreklerin 6 aylık bir süre içerisinde %20-50 arasında değişen oranlarda normale döndüğü bildirilmektedir.



Şekil 1. Normal DMSA Sintigrafisi



Şekil 2. Sağ böbrek (Üst polde olası skar) ve sol böbrek (Üst, orta ve alt polde skar)

g) Tedavi

Hidrasyon tedavisi:

İYE’ de hidrasyon tedavinin önemli bir parçasıdır. Bakteri yoğunluğunun azalmasına, mesanenin hızlı boşalmasına, rezidüel idrarın en aza inmesine yardımcı olması açısından oldukça yararlıdır. Medüller hipertonsite ve amonyak konsantrasyonu kompleman aktivasyonunu ve PNL göçünü engeller. Hidrasyon medüller hipertonsite ve amonyak konsantrasyonunun bu olumsuz etkilerini engeller. Ancak aşırı hidrasyonun antibakteriel ajanları dilüe ettiği, idrar pH sını yükselterek idrarın ve bazı antibakteriel ajanların etkilerini azalttığı unutulmamalıdır.

Antibakteriyel tedavi:

Antibakteriyel tedavi hızlı ve etkili olmalıdır. Tedavide kullanılacak ajan seçilirken dikkat edilmesi gereken özellikler şunlardır:

- İlacın aktif formu üriner sistemden atılmalı,
- Geniş spektrumlu olmalı,
- Güvenlik profili iyi olmalı,
- Kullanımı kolay ve tolere edilebilir olmalı,
- Ucuz olmalı.

Bakteriostatik ajanların bakterisidal olanlardan etkinlik açısından farkı yoktur. Ancak tekrarlayan İYE saptanan hastalarda bakterisidal etkili ilaçların seçilmesi daha uygun olur. İYE tedavisinde kullanılan antibakteriyel ajanların kan düzeyleri ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki yoktur. İYE tedavisinde (özellikle üst üriner sistem etkilenmişse) ilacın idrarda yoğunlaşması istenir. İlacın idrarda yoğunlaşması ile bakteriürinin kaybolması arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır. Aminoglikozidler ve kinolonlar serum konsantrasyonlarının çok üzerinde idrarda yoğunlaşmaktadırlar. Bakteriyemik hastalarda ve yineleyen olgularda ilaçların kan konsantrasyonları da önem kazanmaktadır. Antibakteriyel tedavide amaç

patojenin üriner sistemden eradikasyonudur. Bu bakımdan tedaviye yanıtı kültürle izlemek ve bir yanıt sınıflaması yapmak gerekir. Tedavi 4 şekilde sonuçlanabilir:

- Tam kür
- Persistans: Persistansta iki önemli durum vardır;

1- Tedavinin 48. saatinden sonra anlamlı bakteriüri devam etmektedir. Bu durumda ya etken antibiyotiğe dirençlidir ya da böbrek yetmezliği veya yanlış kullanım nedeniyle ilacın idrar konsantrasyonu MİK değerinden düşüktür.

2- İdrarda infektif mikroorganizma vardır ama düşük miktardadır.

- Yineleme: Tedavinin kesilmesinden 1-2 hafta sonra aynı etkenin enfeksiyon oluşturmasıdır. Bu durum etkenin tedavi süresince üriner sistemde kaldığını gösterir ve mutlaka altta yatan patoloji araştırılmalıdır.
- Reinfeksiyon: İdrarın steril olmasından sonra antimikrobik tedavi devam ederken veya sonlandırıldıktan sonra başka bir etken tarafından enfeksiyon oluşturulmasıdır. Tedavi devam ederken oluşan reinfeksiyona süperenfeksiyon denir. İn vitro olarak etkili olan antibiyotığın verilmesinden 48 saat sonra idrardaki bakteri sayısı azalır. Eğer azalma olmuyorsa tedavi başarısız kabul edilir. Tam tedavi, antibiyotik kullanımından sonraki 1-2 hafta içinde alınan kültürlerde üreme olmamasıdır. Ancak bu hastaların bir kısmında bir süre sonra reenfeksiyon gelişir. Başlangıç tedavisi sıklıkla ampiriktir. Epidemiyolojik veriler, olası etkenler, idrar sediment incelemesine göre tedavi planlanmalıdır. İYE tanısı alan çocuklarda uygulanacak tedavi kararını verirken olayın komplike olup olmadığını tespit etmek gerekir;

Komplike İYE Tedavisi:

Yüksek ateş, toksik tablo, kusma, dehidratasyon görülebilir. Bir yaştan altındaki febril İYE' li hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir. Bu hastalar hidrate edilmeli (İdame sıvısının 1.5 katı kadar) ve parenteral antibiyoterapi (3. kuşak sefalosporin) başlanmalıdır. Seftriakson 75 mg/kg/12-24 saatte bir (İM ya da İV), sefotaksim 150 mg/kg/6-8 saatte bir(İM ya da İV),

seftazidim 150 mg/kg/6-8 saatte bir (İM ya da İV) başlanabilir. Seftriakson ve sefotaksim akut piyelonefritte kullanımı ile ikinci günde bakteri eradikasyonu konusunda oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. Seftriaksonun uzun etki süresi nedeniyle günde tek doz uygulanabilir olması tedavideki en önemli avantajdır. Ampirik olarak başlanan bu tedavi 48. saatte kültür sonucu ile değerlendirilir. Antibiyotik seçimi uygunsa hasta 24-48 saat afebril olana kadar devam edilir. Parenteral tedaviyi takiben 10 günde oral tedavi uygulanır.

Komplike Olmayan İYE Tedavisi:

Komplike olmayan İYE’ de ateş görülebilirse de klinik olarak genel durumu iyidir. Oral sıvı ve ilaç alabilir durumdadır. Hidrasyonu iyidir ya da hafif dehidratedir. Bu hastalar yatırılmadan tedavi edilebilirler. Sefalosporin grubu antibiyotikler ilk sırada tercih edilir. Seftriakson 50-75 mg/kg İM ya da İV uygulanabilir. Sefalosporin alerjisi söz konusu ise Gentamisin 7.5 mg/kg günde tek doz verilir. 12-24 saat içinde oral antibiyotiklere geçilir. E.Coli suşlarına da etkili olan Trimetoprim/Sulfometaksazol oral tedavide ilk tercih edilecek antibiyotiktir. Trimetoprim dozu 6-12 mg/kg/gün, Sulfometaksazol dozu 30-60 mg/kg/gündür. Toplam tedavi süresi 10 gün olmalıdır.

Akut Sistit Tedavisi: Bakteriyel sistit tedavisinde oral antibiyotikler kısa süreli kullanılabilirler. Trimetoprim/Sulfametaksazol kullanılabilir. Cevap alınamaması halinde üst üriner sistem enfeksiyonu araştırılmalıdır. Hastaların birçoğunda 5-7 günlük tedavi yeterli olmaktadır.

Nazokomiyal İYE Tedavisi: Parenteral olarak Seftazidim, Tikarsilin/Klavulanat, Aztreonam kullanılabilir. Kültür antibiyogram sonucuna göre antibiyotik seçimi tekrar değerlendirilir. Tedaviye yanıt alındığında oral tedavi ile devam edilir. Bazen in vitro olarak dirençli saptanan bazı bakteri enfeksiyonlarında tedaviye yanıt alınabilir. Bunun nedeni ilacın üriner sistemde MİK değerinin çok üzerinde yoğunlaşmasıdır. İYE’ de 48 saat içinde klinik ya da bakteriolojik sonuç alınamamışsa antibiyoterapinin değiştirilmesi gerekir. Kan kültüründe

üreme olması, ateş ve toksik belirtilerin 3 günden daha uzun sürmesi obstrüksiyon, perinefritik ya da intrarenal absesi akla getirmelidir. Perinefritik abseler daha çok gram negatif basil, intrarenal abseler ise gram pozitif koklar tarafından oluşmakta olup uygun antibiyotik seçimi yapılmalı ve en kısa zamanda drenaj planlanmalıdır.

h) Takip

Komplike İYE tespit edilen hastalarda tedavi başlandıktan hemen sonra ultrasonografi yapılmalı, idrarın steril olmasını takiben VCUG planlanmalıdır. Bu arada hastaya supresif dozda profilaktik antibiyotik başlanmalıdır. Profilakside kullanılabilecek ilaçlar şunlardır:

Nitrofurantoin: 1-2mg/kg/gün

Trimetoprim: 1-2mg/kg/gün

Sulfometaksazol: 5-10mg/kg/gün

İlaçlar günde bir kez gece yatmadan hemen önce alınmalıdır. İlk 2 yaşta profilaktik antibiyotik uygulamasının süresi en az 6 aydır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma hastanemiz Pediatrik Nefroloji polikliniğinde Ocak 2005-2010 tarihleri arasında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla takip edilen 101 vakanın retrospektif olarak değerlendirilmesiyle yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 0-17 yaş arası olması, en az iki kez ateş, kusma, karın ağrısı, dizüri, pollaküri, kostovertebral açığı hassasiyeti gibi üriner sisteme ait klinik bulgular ve akut faz reaktan yüksekliği tespit edilen idrar yolu enfeksiyonu olması, idrar kültür tetkikinde üreme tespit edilmesi, üriner sistem ultrasonografisi, voiding sistoüretrogram ve DMSA renal sintigrafi yapılmış hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya doğuştan veya edinsel üriner sistem patolojisi olan hastalar alınmadı. Vakaların demografik bilgileri, tam idrar tahili, idrar kültürü, üriner sistem ultrasonografisi, VCUG ve DMSA renal sintigrafi sonuçları hasta dosyalarından kaydedildi.

Kliniğimizde hastalardan idrar örneği almak için hastanın yaş ve uyumu gözönünde bulundurularak yenidoğan döneminde suprapubik aspirasyon, 5 yaşına kadar olan çocuklarda orta akım idrarı ve üriner kateterizasyon, 5 yaşından büyük çocuklarda orta akım idrarı ve uyum sağlayamayanlarda üriner kateterizasyon yöntemleri kullanıldı. Kliniğimizde yapılan rutin uygulamada yenidoğan ve küçük çocuklarda suprapubik aspirasyondan önce povidon iyot ile cilt temizliği ve ardından 22G iğne ucu ile aspirasyon yapıldı. Büyük çocuklarda kendilerine orta akım idrarı verme yöntemi tarif edildi ve steril bir kaba idrar yapmaları sağlandı. Hastalardan alınan örneğin bir kısmı kültür ekimi için laboratuvara gönderildi, bir kısmı tam idrar tahlili için ayrıldı. Laboratuvara gönderilen materyaller 36-38°C'de Mc Konkey besiyerine ekildi ve 24 saat ara ile üreme olup olmadığı kontrol edildi. Üreme tespit edilen örneklerde patojenler araştırıldı. Tam idrar tetkiki için ayrılan idrarda stik ile lökosit esterase ve nitrit testleri yapıldıktan sonra 3000 devirde 3 dakika santrifüje edilip süpernatanı dököldükten sonra altta kalan 0,5 ml idrar lam üzerine dökölölöl, lamel ile kapatılıp mikroskopta incelendi. Bununla birlikte tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla takip edilen tüm hastalara tedavi esnasında üriner sistem ultrasonografisi ve tedavi bitiminden 6 hafta sonra VCUG çekildi. VCUG için yapılan mesane kateterizasyonu yaşa uygun foley kateter ile yapıldı. Reflü derecelendirmesi Radyografik Uluslararası Reflü Derecelendirme Sistemi kullanılarak yapıldı. Kontrast madde sadece üreterde ise Grade 1, böbrek kaliksine kadar reflü var ve üreter dilate olmuyorsa Grade 2, üreter ve renal pelvis hafif dilate ve böbrek kaliksleri henüz düzleşmemişse Grade 3, üreterler hafif kıvrımlı, renal pelvis dilate ve böbrek kaliksleri düzleşmişse Grade 4, üreterler belirgin derecede kıvrımlı, renal pelvis ve kaliksler yüksek oranda dilate ise Grade 5 olarak değerlendirildi. Hastalara VCUG ile eş zamanlı DMSA sintigrafisi çekildi ve ilk DMSA sintigrafisinde patoloji bulunan hastalara 6 ay sonra kontrol DMSA sintigrafileri çekildi. 2. DMSA sintigrafisinde persiste eden bulgular

renal skar olarak kabul edildi ve elde edilen bulgular eşliğinde VUR ve renal skar ilişkisi araştırıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Veriler nefroloji polikliniğine başvuran hastaların dosyalarından elde edildi. SPSS 11.0 paket programı kullanılarak, yüzde dağılımlar, ortalamalar değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizlerde ve sayımla elde edilen verinin değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare, bağımlı grup çözümlemesinde Mc Nemar ki kare analizi, ölçümle elde edilen verinin değerlendirilmesinde eğer parametrik koşullar sağlanıyorsa bağımlı gruplarda t-testi, parametrik olmayan koşullarda ise bu testlerin karşılığı olan Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0,05$ anlamlılık sınırı olarak alınmıştır.

3. BULGULAR

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan 101 hastanın ilk idrar yolu enfeksiyonununa ait demografik özellikleri Tablo 1’de özetlendi.

Tablo 1. Demografik özellikler.

Yaş	Kız (n, %)	Erkek (n, %)	Toplam (n, %)
0-2 yaş	57 (%56.4)	17 (%16.8)	74 (%73.2)
3-6 yaş	14 (%13.8)	3 (%2.9)	17 (%16.8)
7-12 yaş	6 (%5.9)	1 (%0.9)	7 (%6.9)
13-17 yaş	2 (%1.9)	1 (%0.9)	3 (%2.9)
Toplam	79 (%78.2)	22(%21.8)	101

101 hastanın 5 yıllık izleminde değerlendirilen toplam 4195 idrar kültürünün 172'sinde (%4.1) üreme oldu. %84.8 E. Coli, %3.4 Enterobacter, %2.3 Proteus, %3.4 Pseudomonas, %4.6 MRSA (Metisiline Rezistan Stafiloccus Aureus), %1 Klebsiella, %0.5 Enterokok üremesi saptandı.

101 hastanın üriner sistem ultrasonografi sonuçlarının değerlendirilmesinde, 77 hastanın USG'si (%76.2) normal saptandı, 24 hastada (%23.8) patoloji saptandı. Patoloji saptanan 15 hastada (%14.9) Grade 1-2, 9 hastada (%8.9) Grade 3-4 patoloji saptandı (Tablo 2).

VCUG sonuçlarının değerlendirmesinde, 63 (%62.4) hastanın VCUG'si normal, 38 (%37.6) hastada VUR saptandı. VUR saptanan hastaların analizinde 4 hastada Grade 1, 6 hastada Grade 2, 8 hastada Grade 3, 8 hastada Grade 4, 12 hastada Grade 5 reflü saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Renal USG ve VCUG bulgularının karşılaştırılması.

USG (n)	Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Diğer	Toplam
VCUG (n)							
Normal	60	1	0	0	0	1	62
Grade 1	2	0	0	0	0	1	3
Grade 2	2	1	0	0	1	1	5
Grade 3	4	2	1	0	0	1	8
Grade 4	6	1	1	1	1	0	10
Grade 5	3	2	2	3	3	0	13
Toplam	77	7	4	4	5	4	101

USG: Üriner Sistem Ultrasonografisi; VCUG: Voiding Sistoüretrogram

VCUG ile eş zamanlı ve 6 ay sonra olmak üzere iki kez çekilen DMSA sintigrafi sonuçlarının değerlendirilmesinde 30 hastada (%29.7) normal, 71 hastada (%70.3) skar ve aktivite kaybı saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. VCUG ve DMSA sintigrafi bulgularının karşılaştırılması.

<i>DMSA (n)</i>	<i>Normal</i>	<i>Aktivite Kaybı</i>	<i>Renal Skar</i>	<i>Toplam</i>
VCUG (n)				
Normal (n)	26	22	14	62
Grade 1 (n)	1	1	1	3
Grade 2 (n)	1	2	2	5
Grade 3 (n)	1	3	4	8
Grade 4 (n)	1	3	6	10
Grade 5 (n)	0	2	11	13
Toplam (n)	30	33	38	101

VCUG: Voiding Sistoüretrogram; DMSA: Dimerkaptosuksinik Asit Sintigrafisi

4. TARTIŞMA

Çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık karşılaşılan enfeksiyon idrar yolu enfeksiyonlarıdır (1). Akut ve kronik böbrek yetersizliği gibi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan komplikasyonların önlenmesinde en önemli nokta erken tanı ve doğru tedavidir (2). Ülkemizde kronik böbrek yetersizliğinin en sık nedeni idrar yolu enfeksiyonlarıdır (60). Özellikle erken çocukluk çağında risk altındaki çocukların saptanması, profilaksi protokollerinin belirlenmesi, erken tanı ve doğru tedavi renal yetersizlik ve hipertansiyon gelişiminin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Hekimler her ülke ve bölgenin epidemiyolojik verilerine göre profilaksi ve tedavi stratejilerini belirlemelidirler. Ayrıca idrar yolu enfeksiyonları kız çocuklarda 6 kat daha sık görüldüğünden ateşi olan kız çocuklarda idrar değerlendirmesi bir kat daha önem kazanmaktadır (6). Bizim çalışmamızda da olguların %78.2'si kız cinsiyet olarak saptandı. Gram (-) bakteriler, özellikle E. coli, literatürde tanımlanan en sık izole edilen patojenik ajanlardır (16). Akut üriner sistem enfeksiyonlarının %80-90'ından E.Coli sorumludur (17). Çocuklarda görülen yaygın bir üriner sistem anomalisi olan VUR, spontan iyileşmeden tekrarlayan pyelonefrit ataklarına ve renal skar gelişimine kadar uzanan geniş bir

klirik yelpazeye neden olabilir (18). Birçok klinik çalışmada İYE, VUR ve renal skar gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (19,48). Üç İYE hastasından birinde VUR, üç VUR hastasının birinde renal skar mevcuttur (20). İYE tespit edilen hastalarda VUR insidansı ırklar arasında değişmektedir. Gelfand ve ark., VUR sıklığını % 32 olarak saptadı (86). Literatüre göre en yüksek VUR oranı ABD, İngiltere ve İtalya'da % 41 ile % 63 arasında değişmekte olup, en düşük oranlar Afrikan-Amerikan çocuklarda % 6-12 ve Jamaikalı çocuklarda % 10 olarak saptandığı bildirildi (31, 87). Bizim çalışmamızda da VUR insidansı bu verilere benzer olarak %37.6 olarak saptandı. Renal skar gelişimi ile VUR arasındaki ilişkiyi tanımlayan Caione ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VUR olgularında renal skar varlığının % 67, VUR olmayan olgularda ise % 16 olduğu bildirdi (88). Bizim çalışmamızda renal skar varlığı VUR olgularında % 100, VUR olmayan olgularda %19 olarak saptandı. Lee ve ark., çocuklarda VUR'un renal skar gelişimi riskini artırdığını, bununla birlikte VUR derecesi ve renal skar gelişiminin korele olmadığını bildirdi (89). Peru ve ark. ise VUR derecesi arttıkça renal skar oranının arttığını, Grade 1 VUR hastalarında renal skar oranının % 37.1 ve Grade 4-5 VUR olan hastalarda renal skar oranının % 61.5 olduğunu saptadı (90). Bizim çalışmamızda da VUR derecesi arttıkça renal skar sıklığının arttığı ve Grade 1-5 VUR'un renal skar sıklığı sırasıyla % 28, 39, 43, 56, 77 olarak saptandı.

İYE tanısında en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi USG'dir. Bir meta-analizde, USG ile DMSA sintigrafisinin renal skarı tespit etme konusundaki duyarlılık ve özgüllük değerleri araştırıldı (91). Bu analizde USG'nin kişisel yorumlamaya bağlı olması nedeniyle % 37-100 duyarlılık ve % 65-99 özgüllüğe sahip olduğu bildirildi. Bizim çalışmamızda da birçok önceki çalışmanın bulgularına benzer şekilde USG'nin renal skarı tespit etmedeki duyarlılığının %33.8 olduğu saptandı. Ayrıca çalışmamızda üriner sistem ultrasonografi bulguları ile voiding sistoüretrogram bulguları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki olduğu ($p<0.01$) ve USG'de grade arttıkça VCUG'de vesikoüreteral reflü grade'inin arttığı saptandı. Ayrıca VCUG bulguları ile DMSA bulguları arasında da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki olduğu

($p<0.01$) ve vesikoüreteral reflü derecesi arttıkça renal skar ve aktivite kaybı sıklığının arttığı saptandı. Özetle 101 hastanın 71'inde gelişen renal skarın saptanmasında VCUG duyarlılığının %53.5, USG'nin %33.8 olduğu saptandı. Diğer bir deyişle renal hasarı olan hastaların %46.5'inin VCUG'si, %66.2'sinin USG'si normal saptandı.

5. SONUÇ

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmayla klinik ve laboratuvar olarak idrar yolu enfeksiyonu saptanan çocuklarda risk faktörlerini belirlemede ultrasonografi ve voiding sistoüretrogramın önemli bir yer tuttuğu, fakat renal hasar olduğu halde ultrasonografi ve voidingin normal saptanabileceği, renal hasarı göstermede en duyarlı görüntüleme yönteminin DMSA olduğu kanısına vardık.

6. KAYNAKLAR

1. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. Pediatrics 1998;102(2):e16.
2. Bensman A, Durand O, Ulinski T, Avner E, Harmon W, Niaudet P, et al. Urinary Tract Infections. Pediatric Nephrology. 6th ed. Berlin: Springer; 2009.P.1299-11
3. Melhem RE, Harpen MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. Pediatr Radiol 1997;27(9):750-1.
4. Cooper CS, Austin JC. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? Urol Clin North Am 2004;31(3):535-41.
5. Caione P, Ciofetta G, Collura G, Morano S, Capozza N. Renal damage in vesico-ureteric reflux. BJU Int.2004;93(4):591-5.
6. Spencer DJ, Schwaderer A, McHugh K. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. Pediatr Nephrol 2010; 25(12):2469-75.

7. Falcao MC, Leone CR, D'Andrea RA, Berardi R, Ono NA, Vaz FA. Urinary Tract Infection In Full-Term Newborn Infants: Risk Factor Analysis Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo 2000;55:9-16.
8. Spencer DJ, Schwaderer A, McHugh K. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(12):2469-75.
9. Reddy PP, Redman SF. The management of childhood urinary tract infection. *J. Ark Med Soc.* 2002; 99(5):156-8.
10. Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infection in young infants. *Pediatrics* 1992; 69.
11. Shaw KN, Gorelick MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Pediatric Clin. N.Am.* 1999 Dec; 46 (6):1111-24.
12. Haack MB, Dowling KJ, Paterson GM, et al. Immunology of pyelonephritis. *J Urol* 1986;136:1117-22.
13. White CT, Matsell DG. Children's UTIs in the millennium. Diagnosis investigations and treatment of childhood urinary tract infections in the year 2001, *Can. Fam. Physician* 2001; 47:1603-8.
14. Downs MS. Urinary tract infections in febrile infants and young children, *Pediatrics*, 1999;103:54-95
15. Bagga A. Urinary tract infections: evaluation and treatment. *Indian Pediatr* 2001 Jul; 68(3):40-5.
16. Kher KK, Makker SP. *Clinical Pediatric Nephrology*. Mc GrawHill. 1992; 277-323.
17. Kennedy T. Urinary tract infection. In: Rudolph CD, Rudolph AM. *Rudolph's Pediatrics*. United States of America: MCGraw Hill, 2002;1667.

18. Edmond T, Gonzalez JR, David RR. Urinary Tract Infection. In: Julia AM, Catherine DD, Ralph DF, Joseph BW. Oski's Pediatrics. United States of America Lippincott Company 1999;1560-2.
19. Norman S. The Kidneys. In: Rudolph CD. Rudolph's Pediatrics, Rudolph AM United States of America, MCGraw Hill, 2002;1629-73.
20. Jack S. Urinary Tract Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics,. W.B. Saunders comp. Philadelphia 16 th edition. 2000;1621.
21. Winberg J. Urinary tract infections in infants and children. In Campbell's Urology edited by Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, et al. Philadelphia, WB Saunders 2006;1859-910.
22. Jodal V, Hansson S. Urinary tract infection. Pediatric Nephrology, Churchill-Livingstone, New York 1994; 950-62.
23. Ruhston HG, Belgman AB. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring. Pediatric Nephrology, Churchill Livingstone, New York 1994; 963.
24. Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, et al. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patient with known reflux: Radionuclide cystography. Pediatrics 1987;79:147-53.
25. Arena F, Romeo C, Cruccetti A, et al. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. Pediatr Med Chir 2001;23:31-4.
26. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, et al. Primary vesicoureteral reflux in infant with a dilated fetal urinary tract. Eur J Pediatr 1993;152:523-5.
27. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, et al. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. Kidney Int 1999; 55:1486-90.
28. Elder JS: Vesicoureteral reflux. American Urological Association 2002;716-22.
29. Lama G, Russo M, De Rosa E, et al. Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. Pediatr Nephrol 2000;15:205-10.

30. Baker R, Maxted W, Maylath J, et al. Relation of age, sex and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 1966;95:27-32.
31. Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 1982; 127(4):747-8
32. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, et al. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997;157:2287-90.
33. Noe HN. The long term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 48:1739-42.
34. Wan J, Greenfield SP, Ng M, Zerlin M, Ritchey ML, Bloom D. Sibling reflux: a dual center retrospective study. *J Urol* 1996; 156:677-9.
35. Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics* 2000;105:800-4.
36. Keller SA, Jones JM, Boyle A, et al. Kidney and retinal defects (Krd), a transgene induced mutation with a deletion of Mouse chromosome 19 that includes the Pax 2 locus. *Genomics* 1994;23:309-20.
37. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995;121:4057-65.
38. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: *Smith's General Urology* (Tanagho EA, McAninch JW, ed), 14. edition. Chapter 2. Connecticut: Appleton & Lange, 1995;17-30.
39. Caldamone AA. Embryology. In: *Pathophysiologic Principles of Urology* (Sant GR, ed). Blackwell Science Company. Instructional/Postgraduate and AM/PM Course Handouts. Annual report. 2001;(1):177-220.
40. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifices. *J Urol* 1975;114:274-80.
41. Tanagho EA, Pugh RC. The anatomy and function of the ureterovesical junction. *Br J Urol* 1963;35:151-65.

42. Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON. Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. J Urol 1965;93:165-76.
43. Paquin AJ Jr. Ureterovesical anostomosis. The description and evaluation of a technique. J Urol 1959;82:573-83.
44. Ekman H, Jacobsson B, Kock NG, et al. High diuresis: A factor in preventing vesicoureteral reflux. J Urol 1966;95:511-5
45. Stephens FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. J Urol 1962;87:669-80.
46. Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. J Urol 1983;130:1138.
47. Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. J Urol 1992;148:1703-5.
48. Soygur T, Arkan N, Yeşili Ç, Göğüş O. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. Urology 1999; 54:905-8.
49. Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. J Urol 1992;148:1703-5.
50. Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B et al. Effects of oxybutinin on vesicoureteral reflux in children. J Urol 1985;134:1168-71
51. Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. J. Pediatr 2000;136:754-9.
52. Hodson CJ. The radiologic diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med 1959;52:669-72.
53. Hodson CJ, Maling TMJ, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br J Radiol Suppl 1975;13:1-26.
54. Mendoza JM, Roberts JA. Effects of sterile high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. J Urol 1983;130:602-6.

55. Smellie JM, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesicoureteral reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975;8:65-72.
56. Report of the International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 1981;67:392- 400.
57. Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. *Pediatrics* 1991;87:538-43.
58. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J* 1989;299:703.
59. Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(9):1281-4
60. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995 Oct; 9(5):549-52.
61. Smellie JM, Edwards D, Normand IC, Prescod N. Effect of vesicoureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1981;56:593-600.
62. Bjorgvinsson E, Majd M, Egli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and Tc-99m DMSA scintigraphy. *AJR* 1991;157:539-43.
63. Daley J, Jones W, Rudd TG, Treman J. Differential renal function using technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA): in vitro correlation. *J Nucl Med* 1979;20:63-6
64. Enlander D, Weber PM, dosRemedios LV. Renal cortical imaging in 35 patients: superior quality with Tc-99m DMSA. *J Nucl Med* 1974;15:743-9.
65. Peters AM, Jones DH, Evans K, Gordon I. Two routes for Tc-99m DMSA into renal cortical tubular cell. *J Nucl Med* 1988;14:555-61.
66. de Lange MJ, Piers DA, van Luijk WHJ. Renal handling of 99m Tc-DMSA. Peritubular uptake or glomerular filtration and reabsorption. *J Nucl med* 1988;29:778.

67. Hosakawa S, Kawamura J, Yoshida O. Basic studies on the intrarenal localization of renal scanning agent Tc-99m DMSA. *Acta Urol Jpn* 1978;24:61-5.
68. Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Gordon I, et al. Radiopharmaceuticals schedule for imaging in pediatrics. *Eur J Nucl Med* 1990;17:127-9.
69. de Sadeleer C, Bossuyt A, Goes E, Piepsz A. Renal technetium-99m- DMSA SPECT in normal volunteers. *J Nucl Med* 1996;37:1346-9.
70. Itoh K, Yamashita T, Tsukamoto E, Nonomura K, Furudate M, Koyonagi T. Qualitative and quantitative evaluation of renal paranchymal damage by 99mTc-DMSA planar and SPECT scintigraphy. *Ann Nucl Med* 1995;9:23.
71. Stokland E, Helström M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Evaluation of DMSA scintigraphy and urography in assessing both acute and permanent renal damage in children. *Acta Radiol* 1998;39:447-52.
72. Verber IG, Meller ST. Serial 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan after urinary infections presenting before the age of 5 years. *Arch Dis Child* 1989;78:923-9.
73. Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: A prospective study. *J Urol* 1992;148:1746-9.
74. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr* 1996;129:815-20.
75. Willi UV, Treves ST. Radionuclide voiding cystography. In: *Pediatric Nuclear Medicine* (Treves ST, ed). New York: Springer-Verlag, 1985;105-20.
76. Schneider K, Fendel H. Urogenital Tract, Kidneys. In: Ebel K-D, Blickman H, Willich E, Richter E. *Differential Diagnosis in Pediatric Radiology*. Thieme New York, 1999;346-434.

77. International Reflux Study in Children. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9
78. Sayıt E, Yılmaz M, Yorulmaz İ, Kut Ö, Yürekli Y, Türkmen M, Kavukçu S, Durak H. Tc-99m DMSA scintigraphy in recurrent urinary tract infection in children. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Research*, 2000,18(1):17-21
79. Mena E, Díaz C, Bernà LL, Martín-Miramón JC, Durán C, Cristóbal Rojo J. Evaluation of renal lesions using 99mTc-DMSA in children with urinary tract infection and the relation with vesicoureteral reflux. *Rev Esp Med Nucl*. 2006 Nov-Dec;25(6):374-9.
80. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99mTcDMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28(03): BP37–BP41
81. Gelfand MJ, Koch BL, Elgazzar AH. Cyclic Cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations. *Radiology* 1999; 213(1):118-20.
82. Birmingham Reflux Study Group: Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: Five years' observation. *Brit Med J*, 1987;295:237-41
83. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative post-natal management. *J Urol*. 1992;148:1743-5.
84. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for 99mTcDMSA scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28(03): BP37–BP41
85. Soylu A, Demir BK, Türkmen M. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2008;23(12):2227–2232
86. Gelfand MJ, Koch BL, Elgazzar AH. Cyclic Cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations. *Radiology* 1999; 213(1):118-20.

- 87.** Sciagrà R, Materassi M, Rossi V. Alternative approaches to the prognostic stratification of mild to moderate primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1996; 155(6):2052-6
- 88.** Caione P, Ciofetta G, Collura G. Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2004; 93(4):591-5
- 89.** Lee JH, Son CH, Lee MS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(9):1281-4.
- 90.** Peru H, Bakkaloğlu SA, Söylemezoğlu O. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(4):947-51.
- 91.** Roebock DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol* 1999; 72(856):345-8.