



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE**

**ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**RENAL SKAR GELİŞEN TEKRARLAYAN İDRAR  
YOLU ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARDA SERUM  
RENALAZ DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Melike ARSLAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/ 2019**





**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE**

**ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**RENAL SKAR GELİŞEN TEKRARLAYAN İDRAR  
YOLU ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARDA SERUM  
RENALAZ DÜZEYİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Melike ARSLAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışabilme fırsatı elde ettiğim için mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez hocam Prof. Dr. Umut Selda Bayrakçı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Emine Dibek MISIRLIOĞLU ve diğer tüm hocalarıma,

Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım tüm yan dal uzman doktorlarına, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Sabırlarıyla desteklerini esirgemeyen, benim için her türlü fedakârlığa katlanan sevgili babam Adnan ARSLAN'a, annem Hamide ARSLAN'a, abim Abdullah ARSLAN ve eşi Özlem ARSLAN'a, hayatımıza girmesiyle yaşamı bizim için daha da anlamlı kılan canım yeğenim Adnan Yiğit ARSLAN'a,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

***Dr. Melike ARSLAN***

# İÇİNDEKİLER

|                                                   |     |
|---------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                    | i   |
| İÇİNDEKİLER.....                                  | ii  |
| KISALTMALAR .....                                 | iv  |
| TABLO LİSTESİ .....                               | v   |
| GRAFİK LİSTESİ.....                               | vi  |
| ÖZET.....                                         | vii |
| ABSTRACT .....                                    | ix  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                             | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                           | 4   |
| 2.1.TANIM .....                                   | 4   |
| 2.2. EPİDEMİYOLOJİ .....                          | 7   |
| 2.3. ETİYOLOJİ .....                              | 8   |
| 2.4. PATOGENEZ.....                               | 9   |
| 2.5. KLİNİK BULGULAR.....                         | 15  |
| 2.6. TANI YÖNTEMLERİ.....                         | 17  |
| 2.6.1. Öykü.....                                  | 17  |
| 2.6.2. Fizik muayene .....                        | 17  |
| 2.6.3. İdrar mikroskopisi .....                   | 18  |
| 2.6.4. Enzimatik testler .....                    | 18  |
| 2.6.5. İdrar kültürü .....                        | 19  |
| 2.6.6. Görüntüleme yöntemleri .....               | 20  |
| 2.7. TEDAVİ .....                                 | 26  |
| 2.8.VUR tedavisi .....                            | 29  |
| 2.9. RENALAZ' IN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI ..... | 30  |

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                    | 34 |
| 3.1. ÇALIŞMA PLANI VE VAKALARIN SEÇİMİ..... | 34 |
| 3.2. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ .....           | 34 |
| 3.3. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....            | 35 |
| 3.4. İSTATİKSEL YÖNTEMLER .....             | 35 |
| 4. BULGULAR.....                            | 37 |
| 5. TARTIŞMA .....                           | 47 |
| 6. SONUÇLAR .....                           | 55 |
| 7. KAYNAKLAR .....                          | 58 |
| EKLER .....                                 | 65 |
| Ek 1:BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU .....      | 65 |

## KISALTMALAR

|                  |                                                           |
|------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>ABH</b>       | : Akut böbrek hasarı                                      |
| <b>APN</b>       | : Akut piyelonefrit                                       |
| <b>CFU</b>       | : Koloni oluşturabilen birim                              |
| <b>DMSA</b>      | : Dimerkaptosüksinik asit                                 |
| <b>DTPA</b>      | : Dietilen triamin pentaasetik asit                       |
| <b>ERK 1 / 2</b> | : Ekstrasellüler düzenlenen protein kinaz ½               |
| <b>FAD</b>       | : Flavın adenin dinükleotid                               |
| <b>IL</b>        | : İnterlökin                                              |
| <b>IVP</b>       | : İntravenöz piyelografi                                  |
| <b>İYE</b>       | : İdrar yolu enfeksiyonu                                  |
| <b>MAG3</b>      | : Merkapto asetil triglisin                               |
| <b>MAO</b>       | : Monoamin oksidaz                                        |
| <b>NAD</b>       | : Nikotinamid adenin dinükleotid                          |
| <b>NICE</b>      | : Amerikan ulusal sağlık ve klinik araştırmalar enstitüsü |
| <b>PO</b>        | : Peroral                                                 |
| <b>USG</b>       | : Ultrasonografi                                          |
| <b>VCUG</b>      | : Voiding sistoüretrografi                                |
| <b>VUR</b>       | : Vezikoüreteral reflü                                    |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. İdrar kültürünün değerlendirilmesi                                                   | 20 |
| Tablo 2. Sistitin antimikrobiyal tedavi önerileri                                             | 28 |
| Tablo 3. Yaş ve enfeksiyon şiddetine göre akut piyolenefritin tedavi önerileri                | 28 |
| Tablo 4. Antibakteriyel profilaksi                                                            | 30 |
| Tablo 5. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması                                | 37 |
| Tablo 6. Tekrarlayan İYE’ de ilk başvuru şikâyetlerinin sıklığı                               | 37 |
| Tablo 7. Hastaların fizik muayene bulgularına göre dağılımı                                   | 38 |
| Tablo 8. Tekrarlayan İYE ile başvuran hastaların idrar kültür sonuçları                       | 38 |
| Tablo 9. Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların USG bulguları                            | 39 |
| Tablo 10. Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların VCUG bulguları                          | 40 |
| Tablo 11. Hastaların DMSA sintigrafisi sonuçları                                              | 40 |
| Tablo 12. Tekrarlayan İYE’ ye eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi                      | 41 |
| Tablo 13. Skar ve VUR ilişkisinin değerlendirilmesi                                           | 41 |
| Tablo 14. Hastaların kan sonuçlarının ilk ve son vizit değerleri                              | 42 |
| Tablo 15. Tekrarlayan İYE nedeniyle izlenen hastalar ve sağlıklı çocukların renalaz düzeyleri | 42 |
| Tablo 16. Renalaz ve renal skar arasındaki ilişkinin incelenmesi                              | 43 |
| Tablo 17. Skarlı hastalarda VUR ve renalaz düzeyi ilişkisinin incelenmesi                     | 43 |
| Tablo 18. Renalaz ve DMSA bulguları arasındaki ilişkinin incelenmesi                          | 44 |
| Tablo 19. Renalaz ve VUR ilişkisinin değerlendirilmesi                                        | 45 |
| Tablo 20. Renalaz ve VUR derecesi arasındaki ilişkinin incelenmesi                            | 45 |
| Tablo 21. Renalaz düzeyi ile cinsiyet arasındaki ilişki                                       | 45 |
| Tablo 22. Renalaz düzeyi ve USG bulguları arasındaki ilişki                                   | 46 |

## GRAFİK LİSTESİ

|                                           |   |
|-------------------------------------------|---|
| Grafik 1. VUR evrelendirilmesi (11) ..... | 6 |
|-------------------------------------------|---|



## ÖZET

**Amaç:** İdrar yolu enfeksiyonları, çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlardan biri olup, kronik böbrek hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Veziköüreteral reflü, ateşli İYE ile başvuran çocukların yaklaşık % 30-45'inde bulunur. Dünya genelinde son dönemböbrek yetmezliğinin % 7-17'si, Türkiye'de ise yaklaşık % 32'si VUR ile ilgilidir.

Renalaz esas olarak böbrekler tarafından üretilen ve dolaşımdaki katekolaminleri azaltarak etki gösteren bir monoamin oksidazdır. Deneysel çalışmalarda, renal yetmezlikli farelerde serum renalaz konsantrasyonu düşük bulunmuştur ve ekzojen renalaz takviyesinin kan basıncını normalleştirdiği, miyokardiyal fibrozis, sol ventrikül hipertrofisi ve böbrek hasarını tersine çevirdiği gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürdeki araştırmalar doğrultusunda; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda gelişen skar ile renalaz düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:**Araştırmamıza; Temmuz 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, çocuk nefroloji polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasında olup, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle izlemde olan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalar çalışma içerisinde “Çalışma Grubu” olarak adlandırıldı. Eşlik eden sistemik hastalığı olan, aktif İYE geçiren ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Verilerin karşılaştırılması ve sonuçların güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi için genel pediatri polikliniklerine başvuran sağlıklı çocuklar da çalışmaya “Kontrol Grubu” olarak katılmışlardır. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların başvuru yakınmaları, özgeçmiş öyküleri, demografik verileri, fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak incelendi. Hastaların ilk başvuru ve izlemdeki belirti ve bulguları kaydedildi. Biyokimyasal veriler ve tam kan sayımı sonuçları dosyalarından, renalaz için kanın ayrıldığı vizit temel alınarak kaydedildi. One

Way Anova, Independent-t test, Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testleri kullanılarak verilerin analizleri yapıldı;  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 78 tekrarlayan İYE öyküsü bulunan hasta (7 erkek, % 9.0; 71kız, % 91.0) ve 20 sağlıklı çocuk (3 erkek % 15; 17 kız, % 85) alındı. Sağlıklı çocukların yaş ortalaması  $12.35 \pm 1.83$  yıl idi. Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların yaş ortalaması  $11.71 \pm 0.91$  yıl idi. Skar'ı olan 45 tekrarlayan İYE'nin 32'sinde (% 72) VUR da vardı, 13'ünde (%29) VUR yoktu. Renalaz düzeyinin renal skar ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bulundu. Skarı bulunan grubun renalaz ortalaması skarsız gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0.005$ ). Renalaz düzeyinin VUR varlığı ve/veya derecesi ile de ilişkili olabileceği düşünüldü ancak, yapılan analizlerde aralarında anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $p=0.15$ ) ve ( $p=0.51$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma renalazın renal fibrozisin oluşumunda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Renal skar oluşumundaki rolünün açıklığa kavuşması, bu hastalarda fibrozisi ve skar dokusu gelişimini engellemek için renalaz kullanımının gündeme gelip gelemeyeceği yanıtlanmayı bekleyen sorulardır. Çocuklarda görülen kronik böbrek hastalığının hala en önemli nedeni VUR nefropatisidir. Renal skar oluşumunu engelleyebilecek ajanların klinik anlamda çok önemli faydalar doğuracağı aşikardır.

**Anahtar Kelimeler:** çocuk, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, vezikoüreteral reflü, renal skar, renalaz

## ABSTRACT

**Objective:** Urinary tract infections are one of the most common infections in childhood and are associated with chronic kidney damage. Vesicoureteral reflux is present in approximately 30-45 % of children with febrile UTI. Vesicoureteral reflux is associated with 7-17 % of end stage renal disease worldwide, while 32 % in Turkey.

Renalase is a monoamine oxidase that is mainly produced by the kidneys and reduces circulating catecholamines. In experimental studies, serum renalase concentration was low in mice with renal failure and exogenous renalase supplementation was shown to normalize blood pressure, reversing myocardial fibrosis, left ventricular hypertrophy and kidney damage.

The aim of this study was to investigate relationship between renalase and renal scar development in patients with recurrent urinary tract infection in correlation with medical literature.

**Materials and Methods:** Between July 2017 and June 2018, children who were admitted nephrology outpatient clinic in T.C. Health Sciences University, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Health Research Center with recurrent urinary tract infection between the ages of 0-18 were included in the study. These patients were called as study group. Patients with concomitant systemic disease, active UTI and chronic renal failure were excluded from the study. Healthy children who applied to general pediatric outpatient clinics participated as control group to compare the data and to evaluate the results reliably. Patients planned to be included in the study evaluated with complaints, medical history, demographic data and physical examination findings. Signs and symptoms of the patients at the first admission and follow-up were recorded. Biochemical data and complete blood count results were recorded from the files based on the visit when blood was separated for the renalase. Data were analyzed using One Way Anova, Independent-t test, Mann-Whitney U test and Chi-square tests;  $p < 0.05$  was considered significant.

**Findings:** The study included 78 patients with recurrent UTI (7 males, 9.0%; 71 female; 91.0%) and 20 healthy children (3 males 15%; 17 females, 85%). The mean age of healthy children was  $12.35 \pm 1.83$  years. The mean age of the patients with recurrent UTI was  $11.71 \pm 0.91$  years. Of the 45 recurrent UTIs with scarring, 32 (72%) had VUR, 13 (29%) had no VUR. Significant relationship was found between renalase level and renal scarring. The renalase level was significantly higher in the renal scar group than in the non-scar group ( $p=0.005$ ). Renalase level was thought to be related with the presence and / or degree of VUR, but no significant correlation was found between the analyzes ( $p = 0.15$ ) and ( $p = 0.51$ ).

**Conclusions:** This study suggests that renalase plays an important role in the formation of renal fibrosis. By the clarification of the role of renalase in renal scarring, it can be used as a new agent to prevent fibrosis and scar tissue development in patients with recurrent urinary tract infections. The most important cause of chronic kidney disease in children is VUR nephropathy. It is obvious that agents that may prevent renal scarring will have very important clinical benefits.

**Keywords:** child, recurrent urinary tract infections, vesicoureteral reflux, renal scar, renalase

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocukluk çağında sık görülen enfeksiyonlardan biri olup, kronik böbrek hasarı ile ilişkilendirilmektedir. İnsidansı kızlarda 3-28/1000, erkeklerde ise 1.5-7/1000 olarak bildirilmektedir (1). Kızlarda İYE genellikle 5 yaşına kadar ortaya çıkar, süt çocukluğu ve tuvalet eğitimine denk gelen dönemlerde de pik yapar. Erkeklerde İYE en sık ilk 1 yaş içinde görülür. İYE özellikle yaşamın 1.yılında sünnetsiz erkek çocuklarda daha sıktır. Yaşamın ilk yılında erkek/kız oranı 2.8-5.4/1 iken, 1-2 yaşından sonra erkek, kız oranının 1/10'a kadar ulaştığı gösterilmiştir. Bunun nedeni kızlarda üretranın daha kısa olması ve fekal bulaşma ile asendan enfeksiyonun kolaylıkla oluşmasıdır (2).

Çocuklarda reflü nefropatisi, piyelonefrit ve VUR'a sekonder gelişen renal parankimal skar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder. VUR'un en önemli uzun dönem komplikasyonudur. Vezikoüreteral reflü (VUR), ateşli İYE ile başvuran çocukların yaklaşık % 30-45'inde bulunur. Çocuklarda yaş büyüdükçe spontan rezolüsyona bağlı olarak VUR görülme sıklığı azalır (3,4). Dünya genelinde son dönem böbrek yetmezliğinin % 7-17'si, Türkiye'de ise yaklaşık % 32'si VUR ile ilgilidir (5,6).

VUR varlığında en büyük sorun, idrar yolu enfeksiyonu ve sonrasında renal skarlanmanın gelişmesidir. Erken tanı ve uygun tedavi ile böbreklerde skar gelişimi önlenemediğinden İYE'lerin erken dönemde saptanması önemlidir. Renal parankimal skarın görüntülenmesi için Tc-99m ile işaretli dimerkaptosuksinik asit (DMSA) görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır (4,7). Ancak DMSA nükleer bir görüntüleme yöntemi olduğu için yüksek radyasyon riski bulunmaktadır. Bu nedenle skarın saptanmasında kullanılmak üzere daha kullanışlı ve noninvaziv yeni belirteçlerin araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmamızda bu amaçla son yıllarda tanımlanmış yeni bir molekül olan renalazın, renal skarı öngörmedeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Renalaz, katekolamin oksidasyon sürecini katalize eden kofaktörler olan flavin adenin dinükleotid (FAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) varlığında katekolaminleri etkisiz hale getiren bir monoamin oksidazdır (8). Deneysel çalışmalarda, renal yetmezlikli farelerde serum renalaz konsantrasyonu düşük bulunmuştur ve ekzojen renalaz takviyesinin kan basıncını normalleştirdiği, miyokardiyal fibrozis, sol ventrikül hipertrofisi ve böbrek hasarını tersine çevirdiği gösterilmiştir. Literatürde insanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise, serum renalaz konsantrasyonunun böbrek fonksiyonu ile negatif korelasyon gösterdiği ve en yüksek konsantrasyonun son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda bulunduğu gösterilmiştir. Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda serumdaki katekolamin ve sempatik aktivite artışının renalaz salınımını arttırdığı bu nedenle serum renalaz seviyelerinin yüksek saptandığı düşünülmektedir (8).

İlerleyici interstisyel fibrozis hemen hemen tüm kronik böbrek hastalığı formlarının temel patolojik özelliğidir. Mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği nedeniyle, hastalığın ilerlemesini önlemek için renal fibrozisin oluşumunu engelleyebilecek yeni ajanların araştırılması gerekmektedir (9). Yapılan çalışmalar renalazın plazma membran reseptörü ile etkileşerek sitoprotektif etkiler sergilediğini göstermektedir. Renalazın renal tübüler epitel hücreleri tarafından salgılandığı ve dolaşımdaki renalaz düzeyinin böbrek boyutları ve böbrek fonksiyonuyla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Renalazın epitelyal hücrelerin transformasyonunu ve böbrek parankimindeki interstisyel matriks bileşenlerinin aşırı üretimini önlediği gösterilmiştir (9). Renalazın, antifibrotik etkilerini ERK 1 / 2 (ekstrasellüler düzenlenen protein kinaz 1/2) sinyal yolunun antagonizması aracılığıyla gerçekleştirdiği ve bunun da hücre dışı matriks üretimini azalttığı, tubulointerstisyel lezyonları iyileştirdiği bildirilmektedir. Bu veriler, renalazın renal fibrozis için potansiyel yeni bir baskılayıcı olarak davrandığını göstermektedir. Bu nedenle, ekzojen renalaz verilmesi kronik böbrek hastalığı gelişimini yavaşlatmak veya durdurmak için umut verici bir strateji olabilir (9).

Çalışmamızda literatürdeki araştırmalar doğrultusunda; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda gelişen skar ile renalaz düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.TANIM

Normalde steril olan üriner sistemin bakteri, mantar, virüs gibi çeşitli mikroorganizmalarla enfekte olması idrar yolu enfeksiyonu olarak tanımlanır (1).

**Bakteriüri:** İdrarda bakteri bulunduğunu tanımlamaktadır. Normalde idrarın steril olması sebebiyle, bakteriüri saptanması idrarın kontamine olmasına veya gerçekten enfeksiyona bağlı olabilir (1).

**Anlamli Bakteriüri:** Bu deyimle bakteriürinin herhangi bir bulaşma sonucu oluşmadığı, gerçek bir enfeksiyonu ifade ettiğı anlatılmaktadır. Taze bakılan idrarda 1 ml'de  $10^5$  ve daha fazla koloni oluşturan bakteri (CFU) saptanması anlamli bakteriüri olarak tanımlanır (1).

**Aseptomatik Bakteriüri:** Üriner sisteme ait herhangi bir yakınması ve kliniğı olmayan çocukta anlamli bakteriüri saptanmasıdır.Genellikle sağlık taramalarında veya rutin kontroller sırasında saptanabilmektedir (1).

**Semptomatik Bakteriüri:** Üriner sisteme ait yakınması ve kliniğı olan çocukta anlamli bakteriüri saptanmasıdır (1).

**Sistit:** Mesanenin mikroorganizmalarla veya başka nedenlerle enflame olmasına sistit denir. Hastalar genellikle ağrılı işeme, sık idrar yapma ve sıkışma hissi (urgency) ile kliniğı başvurumaktadırlar. Aynı bulgulara enfeksiyöz nedenlerin dışında; hiperkalsiüri, kristalüri, vulvovaginit, üretra bölgesinin deterjan-sabun gibi kimyasallarla teması gibi durumlar da yol açabilir (1).

**Akut Üretral Sendrom:** Ağrılı idrar yapma, sık idrara gitme ve sıkışma hissi yakınmaları ile kliniğı başvuran hastalarda anlamli bakteriüri saptanamaması durumudur (1).

**Akut Piyelonefrit:** Yan ağrısı veya sırt ağrısı ile birlikte ateş, üşüme,titrete ve halsizlik gibi sistemik sernptomların eşlik ettiğı bir sendromdur.

Böbrek parankimi veya toplayıcı sistemin enfeksiyonu sonucu oluşur ve sıklıkla bakteriyemi ile birlikte (1).

**Kronik Piyelonefrit:** Tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu böbreklerde renal kortikal skar, pelvikaliksiyel sistemde dilatasyon ve küntleşme meydana gelmesidir (1).

**Böbrek Absesi:** İdrar yolu enfeksiyonunun nadir görülen bir formudur. Olay böbrek parankiminde ise intrarenal abse, böbreği çevreleyen yumuşak dokuda lokalize ise perinefritik abseden söz edilmektedir (1).

**Ürosepsis:** Üriner sistemden köken alan semptomatik bakteriyemi tablosu için kullanılan bir tanımlamadır. Nadir görülen bir idrar yolu enfeksiyonu komplikasyonu olup, özellikle yenidoğanlarda daha sık görülmektedir (1).

**Rekürren idrar yolu enfeksiyonu:**

- İki veya daha fazla akut piyelonefrit geçirmek
- Bir kez akut piyelonefrit ve bir veya daha çok kez akut sistit geçirmek
- Üç veya daha fazla sayıda sistit geçirmek (10)

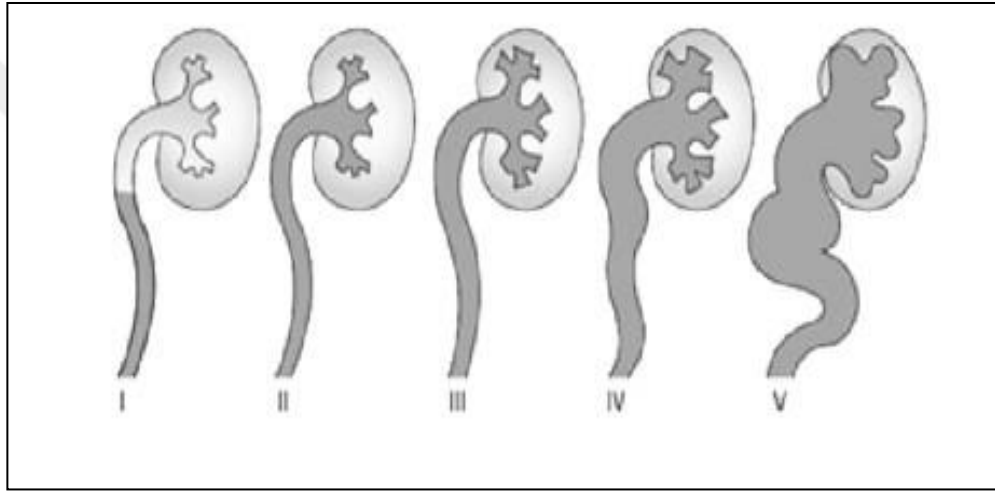
**Veziköüreteral Reflü (VUR):** İdrarın mesaneden üreter ve renal pelvise doğru retrograd akımıdır. Normalde üreter mesaneye oblik olarak uzanır. Üreterin mesane mukozası ile detrüör kası arasında ilerleyerek flap-valv mekanizması oluşturması reflü oluşmasını engeller. Mesane mukozası ile detrüör kası arasındaki submukozal tünelin kısa olması veya hiç olmaması reflüye neden olur. Reflü genellikle konjenitaldir ve ailesel özellik gösterir. Çocukların yaklaşık olarak % 1'ini etkiler (2).

Reflü, mesaneden üst üriner sisteme bakteri transportunu artırıp akut piyelonefrite zemin hazırlar. Piyelonefritteki enflamatuvar reaksiyon nedeniyle oluşan renal hasar ve skar, reflü nefropatisi olarak isimlendirilir. Ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda; reflüsü olanlarda böbrek hasarı gelişme riski, reflüsü olmayanlara göre 3 kat daha fazladır. İlerlemiş renal hasar böbrek fonksiyonlarını bozarak renin aracılı hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı ve somatik gelişim bozukluğuna neden olur. Reflü

nefropatisi çocukluk çağı hipertansiyonunun en sık nedenlerindendir. Reflü, mesane basıncında yükseklik yapan bir neden (nörojen mesane, posterior üretral valv gibi) yada enfeksiyon yoksa renal hasara neden olmaz (2).

#### **Vezikoüreteral reflünün evrelendirilmesi:**

Vezikoüreteral reflünün şiddetinin evrelendirilmesi kontrastlı voiding sistoüretrografideki (VCUG) görüntülemesine dayanmaktadır. Reflünün derecesi arttıkça renal hasar gelişme riski de artmaktadır (2).



**Grafik 1.**VUR evrelendirilmesi (11)

**Evre 1:** Dilate olmayan üreter distaline reflü

**Evre 2:** Dilate olmayan üst toplayıcı sistem içine reflü

**Evre 3:** Dilate üretere reflü ve/veya kalisiyel fornikslerde küntleşme

**Evre 4:** Ciddi dilate üretere reflü

**Evre 5:** Masif reflü, belirgin üreter dilatasyonu ve kıvrılma, papillanın kaybı (2)

**Primer reflü:** Üreterovezikal bileşkenin yapısında ve fonksiyonunda konjenital bir defekt sonucu oluşur. Mesane uygun düşük basınçta idrar depolamasına rağmen, reflü ortaya çıkar. Üreterin mesaneye açılmadan önce submukoza altındaki kısmının kısalığı esas patolojidir. İYE olan çocuklarda

yaygın olarak ya da kardeşlerinde tesadüfen tespit edilir (12). Primer reflü ciddi konjenital üriner sistem anomalileri ile beraber görülmektedir. Multikistik displastik böbrek veya renal agenezili hastaların % 15'inde karşı böbreğe, üreteropelvik bileşke darlığı olan çocukların ise % 10-15'inde hidronefrotik böbreğe veya karşı böbreğe reflü gösterilmiştir (2).

**Sekonder reflü:** Edinsel bir bozukluk olup, çocuklarda daha nadir olarak görülür. Genellikle üretral obstrüksiyon, nöromusküler hastalık veya disfonksiyonel işeme gibi mesane basıncının anormal arttığı durumlarda ortaya çıkar (12).

İdiyopatik reflü çeşitli penetrans ile otozomal dominant geçiş gösterir. Reflüsü olan çocukların yaklaşık % 35'inin kardeşlerinde de reflü saptanmaktadır. Kardeşte reflü oluşma ihtimali, reflünün derecesi ve çocuğun cinsiyeti ile ilişkili değildir. Reflüsü olan ancak asemptomatik olan kardeşlerin yaklaşık % 12'sinde renal skar saptanmaktadır. 2010 Amerikan Üroloji Derneği Vezikoüreteral Reflü Klavuzunda, reflüsü bulunan çocukların kardeşlerinde; ultrasonografide böbrek boyutlarında asimetri, renal kortikal anomali izlenirse veya kardeşte İYE öyküsü varsa VCUG veya radyonüklid sistogram ile incelenmesi önerilir (2).

Renal skar veya reflü nefropatisi görülme oranı reflünün derecesi ile artış göstermektedir. Mesanenin matürasyonu ile birlikte reflünün derecesi zamanla düzelebilir veya artabilir. Düşük dereceli reflülerin düzelme olasılığı yüksek dereceli olanlara göre daha fazladır. Eğer idrar yolu enfeksiyonu geçirilmiyorsa reflü genellikle böbrek hasarına neden olmaz. Ancak mesane basıncını arttıran ve yüksek basınçlı reflüye sebep olan posterior üretral valv, nöropatik mesane gibi durumlarda steril reflü de ciddi renal hasara yol açabilir. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren ve yüksek dereceli reflüye sahip çocuklar, piyelonefrit gelişimi ve yeni skar oluşumu açısından ciddi risk altındadırlar (2).

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocukluk çağında sık görülen önemli bir hastalık nedenidir. İYE, çocuklarda en sık karşılaşılan ikinci enfeksiyon ve en sık

görülen genitoüriner hastalıktır. İnsidansı kızlarda 3-28/1000, erkeklerde ise 1.5-7/1000 olarak bildirilmektedir (1). Kızlarda İYE genellikle 5 yaşına kadar ortaya çıkar, süt çocukluğu ve tuvalet eğitime denk gelen dönemde pik yapar. Erkeklerde İYE en sık ilk 1 yaş içinde görülür. İYE özellikle yaşamın 1.yılında sünnetsiz erkek çocuklarda daha sık görülür (2). Yaşamın ilk yılında erkek/kız oranı 2.8-5.4/1 iken, 1-2 yaşından sonra erkek kız oranı 1/10'a ulaşır. Bunun nedeni kızlarda üretranın daha kısa olması ve fekal bulaşma ile asendan enfeksiyonun kolaylıkla oluşmasıdır (2). Akut Piyelonefrit için ilk atağın en sık görüldüğü dönem yaşamın ilk iki yılıdır. İlk sistit atağı ise hem kız hem erkek çocuklarda 2-4 yaş arasında olmaktadır (13). Aseptomatik bakteriüri sıklığı term yenidoğanlarda %1, pretermelerde ise %3-7 civarında bulunmaktadır. Aseptomatik bakteriüri yaşamın ilk 3 ayında erkek çocuklarda, kızlardan daha sık görülmektedir (13).

### 2.3. ETİYOLOJİ

İdrar yolu enfeksiyonunun, tüm yaş grubu çocuklarda en sık etkeni kolonik bakteriler olan gram negatif basillerdir. *Escherichia coli* üriner sistem enfeksiyonlarının % 80–90'ından sorumludur. *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* spp, *Morganella morganii* ve enterobakter ailesinin diğer üyelerine bağlı enfeksiyonlar daha nadir görülürler (3). *Proteus* hem barsakta hemde hastane florasında bulunan gram (-) bir bakteridir. Özellikle 1 yaşından küçük erkek bebek ve çocuklarda sünnet derisi altına yerleşir ve bu çocuklarda gelişen idrar yolu enfeksiyonlarının % 30'undan sorumludur (3). *Proteus* suşları üreaz salgıladıklarından idrarı kuvvetli alkali yaparlar. *Staphylococcus saprophyticus* ve *Ureaplasma urealyticum* da üreaz salgılayan bakterilerdir. İdrarın alkalileşmesi kalsiyum, magnezyum ve fosfatın çökmesiyle triple fosfat taşlarının gelişmesine yol açabilir (3).

İdrar yolu enfeksiyonlarında en sık izole edilen gram pozitif mikroorganizmalar ise *Staphylococcus* ve *Enterococcus* suşlarıdır. Özellikle aseptomatik bakteriürisi olan hastaların % 5'inde izole edilirler. Kültürde

koagüloz (-) stafilokokların saptanması deri kontaminasyonunu düşündürmelidir (3).

*Pseudomonas* suşlarının virülansı düşük olup organizmanın doğal immünite mekanizmalarında her hangi bir defekt yoksa sistemik enfeksiyona nadiren sebep olurken konjenital veya edinsel anatomik bozukluğu olan veya üriner sistem operasyonu geçirmiş çocuklarda sepsis gibi ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir (3).

İdrar yolu enfeksiyonuna neden olan mantarlardan en sık görüleni *Candida* türü mantarlardır. Kateter takılması, diabet mellitus, geniş spektrumlu antibiyotik uygulanması gibi nedenler mantar enfeksiyonu gelişimini kolaylaştırır (3).

İdrar sondası takılması ve suprapubik aspirasyon sonrası nazokomiyal enfeksiyon etkenleri İYE'ye neden olabilirler. *E.coli* nazokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarının % 47'sinden sorumludur (3). Geri kalan nazokomiyal enfeksiyonlarda en sık saptanan etkenler ise; *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobakter*, *Citrobakter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus epidermidis* ve mantarlardır (3). Nazokomiyal enfeksiyonlarda genellikle idrar kültüründe birden çok tipte bakteri ürer, *Proteus* ve *Pseudomonas* suşları daha sık olarak görülür. Bakteriler ve mantarlar dışında *Chlamidya trachomatis*, *Ureoplasma urealyticum* ve viruslar (özellikle adenovirus tip II) oldukça nadir görülen İYE nedenleridir (3).

## **2.4. PATOGENEZ**

İdrar yolu enfeksiyonlarının çoğu asendan yol ile gelişir. Fekal floradaki bakteri perineumda kolonize olur ve üretradan mesaneye ulaşır. Sünnetsiz erkek çocuklarda ise bakteriyel patojenler sünnet derisi altındaki floradan köken alır. Renal enfeksiyonların nadir bir bölümü, bazı yenidoğan ve endokardit vakalarında olduğu gibi hematogen yayılımla oluşur (2).

Hayvan deneylerinde üreter ve böbrek arasında anatomik düzeyde lenfatik bir ilişki olduğunun gösterilmesi, enfeksiyonun lenfatikler aracılığı ile üriner traktusa yayılabileceğini düşündürmüştür. Ancak, piyelonefritlerin patogeneğinde böbrek lenfatiklerinin rolü kesin olarak ortaya konamamıştır (13).

İdrar yolu enfeksiyonunun hematogen yolla üriner traktusa ve böbreğe ulaşması oldukça nadirdir. Tüm enfeksiyonların % 3'ünden daha azı hematogen yolla yayılım sonucu ortaya çıkmaktadır. Hematogen yolla enfeksiyona yol açan mikroorganizmalar; *Staphylococcus aureus*, *salmonellalar*, *pseudomonas aeruginosa* ve *candida* türleridir (13).

Normalde periüretal bölge aerobik ve anaerobik mikroorganizmalarla kolonizedir ve bu bakteriler patojenik mikroorganizmaların bu bölgeye yerleşmesine engel olarak İYE oluşmasını önlemektedirler. İdrar yolu enfeksiyonunun oluşmasında ilk basamak sıklıkla normal floranın bozulması ve gram negatif bakterilerin (en sık *E. coli*) periüretal bölgede kolonize olmalarıdır (13). Periüretal floranın bozulmasına yol açan en önemli etken ise antibiyotik kullanımıdır. Ayrıca hayatın ilk yıllarında barsak bakterileri (enterobakteriler ve enterokoklar) sıklıkla periüretal bölgede kolonize olmaktadır. Bu kolonizasyon ilk 1 yaştan itibaren giderek azalmaya başlar ve 5 yaşından sonra genellikle görülmez. Kızlarda ve 1 yaşına kadar olan erkeklerde en sık periüretal kolonizasyona yol açan bakteri *E. coli*'dir. Bir yaşından büyük erkeklerde ise *Proteus* suşları en sık periüretal kolonizasyon oluşturan bakterilerdir (13).

İlk 6 aydan sonra kızlarda idrar yolu enfeksiyonunun daha sık görülmesine kız ve erkek çocuklardaki üretra uzunluğunun farklı olması yol açmaktadır. Kız çocuklarında üretranın daha kısa olması bakterinin mesaneye ulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca VUR varlığında bakteriler üst üriner sisteme kadar kolaylıkla ulaşabilmektedir. Herhangi bir idrar yolu anomalisi bulunmayan çocuklarda da böbrekte enfeksiyonun görülebilmesi bazı *E. coli* türlerinin üroepitelial hücrelere tutunabilme özelliği ile açıklanmaktadır (13).

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda saptanan E. coli'nin çeşitli virulan faktörlere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu faktörler; 1) bakterinin lipopolisakkarid tabakası (O antijenleri veya endotoksin), 2) kapsüler veya K antijenleri, 3) serumun bakterisidal etkisine direnç ve 4) üriner sistem epiteline yapışma kapasitesidir (14). O antijeni toksik özelliktedir ve ateş ve enflamasyona neden olurken, K antijeni opsonizasyon ve fagositozu engelleyerek dokuda bakterinin ömrünü uzatmaktadır. Serumun bakterisidal özelliğine direnç göstermesi ve yapışma kapasitesi ise bakterinin dokuda yaşamasını ve idrar yollarında sürekli olarak kalabilmesini sağlamaktadır (14). İdrar yolu enfeksiyonunun şiddeti enfeksiyona neden olan E. coli suşunun üriner epiteliyal hücrelere yapışma kapasitesi ile ilişkilidir. Akut piyelonefrit saptanan kız çocuklarının % 70'inin idrarından izole edilen E. Coli'nin üroepiteliyal hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlere spesifik olarak bağlanma özelliği olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik bakteriüriye neden olan suşlarda bu özellik nadiren bulunmaktadır. Üroepiteliyal hücrelere yapışma kapasitesi, piyelonefrit oluşturan E. coli suşlarının önemli özelliğidir. Bu anatomik veya işlevsel bir anormallik olmasa bile bakterinin invazyonunu kolaylaştırmaktadır (14).

Bakterinin üriner sistem epiteline yapışma yeteneği fimbria veya pili olarak adlandırılan yüzey adezinleri aracılığıyla gerçekleşmektedir (14). Akut piyelonefrit oluşumundan sıklıkla p-fimbria'ya sahip E.coli suşları sorumlu tutulmaktadır. P-fimbria insan üroepiteliyal hücreleri ve eritrositlerinde bulunan P kan grubu antijenlerine spesifik olarak bağlanabilme özelliğindedir. P kan grubu antijenine sahip kişilerin fekal floralarında p-fimbria'lı E. coli suşlarının daha fazla bulunduğu ve bu kişilerin akut piyelonefrit ataklarına daha yatkın oldukları gösterilmiştir (14). Tip 1 fimbria ise mannoza duyarlıdır ve mannoz içeren reseptörlere bağlanmaktadır. Normalde idrarda bulunan Tamm-Horsfall proteini ve salgısal IgA, mannoz içeren reseptörler yönünden zengindir. Tamm-Horsfall proteini ve salgısal IgA' nın idrarla atılması ile Tip 1 fimbria'lı E. coli suşları vücuttan uzaklaştırılmakta ve bakteri kolonizasyonu ve enfeksiyon önlenmektedir (14).

İdrar bakterilerin gelişimi için çok uygun bir ortam olduğundan, herhangi bir bakterinin mesaneye ulaşması durumunda bu bakterinin üremesi ve çoğalması çok kolay olmaktadır (14). Ancak normal bir mesane, savunma mekanizmaları sayesinde enfeksiyona dirençlidir. Bu savunma mekanizmaları a) mesanenin boşaltılmasıyla bakterinin mekanik olarak vücuttan uzaklaştırılması ve b) bakterinin üroepitelial hücreler tarafından öldürülmesidir. İşeme sırasında bakterilerin çoğu mesaneden fiziksel olarak uzaklaştırılmaktadır. İşeme sırasında mesanede kalan az miktardaki bakteri ise mesane duvarının antibakteriyel etkisi ile öldürülmektedir. Ancak mesanede rezidü idrar kalırsa mesane antibakteriyel etkisini gösterememektedir (14).

Mesanenin tam olarak boşaltılamaması yani sürekli olarak rezidü idrarın kalması durumunda mesanenin bu hidrokinetik savunma mekanizması bozulmaktadır. Vezikoüreteral reflü, obstrüktif malformasyon veya nörojenik mesaneli çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının sık görülmesinin en önemli nedeni muhtemelen mesanelerinde idrar rezidüsünün kalmasıdır (14). Bebeklerde idrar yolu enfeksiyonlarının daha sık görülmesinin nedenlerinden biri de mesane boşaltma kapasitelerinin daha düşük olmasıdır. Bir yaşından daha küçük bebeklerde genellikle 5-10 ml idrar rezidüsü bulunmaktadır. Bu bebeklerde total mesane kapasitelerinin 20-100 ml olduğu düşünülürse, bu miktarın mesane kapasitesinin büyük bir bölümünü oluşturduğu görülmektedir. Yaş büyüdükçe rezidü oranı azalmaktadır. Okul çağı çocuklarında rezidü idrar miktarı 5 ml'den daha azdır (14).

Bakterilerin üriner sistem mukozasına ulaşmasından sonra üroepitelial hücreler aktive olur ve sitokin yanıtı oluşur. Hücre içi interlökin (IL) düzeyleri artar, IL-6 ve IL-8 salgılanır. Epitelin sitokin yanıtı üropatojenik bakterinin özelliklerine göre değişmektedir (13). Tip 1 ve p- fimbria'nın üroepitele yapışması sitokin yanıtını arttırmaktadır. Bakterinin mukoza ile etkileşimi, bu bölgede polimorf nüveli lökositlerin, T lenfositlerin ve diğer enflamatuar hücrelerin artışına neden olmaktadır. Sonuçta idrarda nötrofiller ve IL-6, IL-8 düzeyi artmaktadır. Bakterinin üriner sistemden uzaklaştırılması için bu enflamatuar yanıt gereklidir(13).

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda üreter obstrüksiyon oranı % 10 gibi saptanmıştır (15). Üreter obstrüksiyonu olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak Proteus, Enterekok, Klebsiella, koagulaz (-) Stafilokokal enfeksiyonlara %15'e yakın rastlanırken E.coli %1'den az sıklıkta saptanmaktadır. Kısmi olarak obstrükte bir böbrekte, enfeksiyon geliştiği zaman daha hızlı ve aşırı renal parankimal hasar görülmektedir. Enfeksiyonun ve obstrüksiyonun birlikteliğinde renal pelvis basıncındaki yükselme, sadece enfeksiyon ya da sadece obstrüksiyonla birlikte olandan daha yükseklerle çıkmaktadır (15).

Üreter sistem obstrüksiyonlarına yol açan nedenler; konjenital malformasyonlar, üreter sistem taşları, aberran damar, periüretral fibrozis, meatus stenozu, nörojen mesane, üreter duplikasyonu, ektopik üreter, üreterosel, posterior üretral valv, üretra darlığı, üreteropelvik bileşke darlığı, üreterovezikal darlık, kateter, dış basılar olarak sayılabilir (15).

Üreter sistem anomalisi bulunmadığı halde anormal işeme şekli görülmesi işeme bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda mesane tam boşaltılamaz ve mesane içi basıncın artmasına ikincil oluşan vezikoüreteral reflüler nedeniyle İYE sıklığı artmış olarak saptanır (15).

Üreter sisteme uygulanan girişimler de idrar yolu enfeksiyonuna neden olabilmektedir. Kısa süreli mesaneye sonda uygulamasında İYE % 1-2 oranında görülürken, uzun süreli sonda uygulamalarında daha sık görülmektedir. Bakteriler kateter yüzeyine yapışarak kendini antimikrobiyal etkiden koruyan, bakteriyel glikokaliks, Tamm-Horsfall proteini ve struvittenoluşan bir tür karmaşık biyolojik kalkan oluştururlar (14).

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarıyla kabızlık arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki mesanenin ve mesane boynunun dışkı kütlesi tarafından fiziksel olarak baskılanmasından kaynaklanıyor gibi görülebilir. Ancak asıl sebebin konstipasyonlu çocuklarda aynı zamanda disfonksiyonel işemenin de

bulunması ve mesanenin tümüyle boşaltılamaması olduğu daha doğrudur. Bu çocukların bir kısmında konstipasyon tedaviedildikçe idrar yolu enfeksiyonu sıklığı da azalmaktadır (1).

Sünnet yapılan çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunun sünnetsiz çocuklara kıyasla daha az sıklıkta görüldüğü ve sünnet ile İYE sıklığının azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Sünnetin enfeksiyon sıklığını azaltmadaki rolü tam olarak açıklanamasa da sünnet derisinin enteropatojen bakteriler için bir konak olabileceği ve bakterilerin prepisyum mukozasına tutunma yeteneklerinin artması olası hipotezler arasındadır (16).

Üriner sistemde bulunan taşlar obstrüksiyon yaparak enfeksiyona yatkınlık yaratırlar ayrıca obstrüksiyon yapmadan, üriner sistem epitelinde yaptığı irritasyon sonucu bakterilerin tutunmasını ve kolonizasyonunu kolaylaştırırlar (17). Üriner sistem taşlarının % 10-15'inde etken olarak üreaz yapan proteus, staphylococcus, klebsiella, providencia, pseudomonas gibi mikroorganizmalar saptanmaktadır (17). Üreaz enzimi üreyi hidrolize ederek amonyum ve bikarbonat oluşturur, idrarı alkalileştirir. Alkali idrarda magnezyum amonyum fosfat (struvite) ve kalsiyum fosfat taşlarının oluşumu kolaylaştırır. Bakterilerin taşın içine yerleşmesi ve antibiyotiklerin taşın iç kısımlarına ulaşmasının zorluğu nedeniyle taş varlığında enfeksiyonun tedavisi zorlaşır. Üriner sistem taşları enfeksiyonun tekrarlamasına neden olur (17).

Protein enerji malnütrüsyonlu çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Protein enerji malnütrüsyonlu çocuklarda mukozal yüzeyde IgA'nın daha az salgılanması veya subklinik vitamin A eksikliği idrar yolu enfeksiyonuna yatkınlık oluşturan sebeplerdir (18).

Nötropeni ve immünsupresyon malign hastalıklarda enfeksiyon için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Bu nedenle İYE kemoterapi gören çocuklarda nispeten sık görülen bir enfeksiyondur (18).

## 2.5. KLİNİK BULGULAR

İdrar yolu enfeksiyonlarında klinik bulgular hastanın yaşına göre değişir. Yenidoğan ve küçük yaştaki çocuklarda belirti ve bulgular nonspesifiktir (19). Bu yaş grubunda idrar yolu enfeksiyonunun bulguları; huzursuzluk, emmeme, kusma, kilo alamama, uzamış sarılık, ishal, karın şişliği veya santral sinir sistemi ile ilgili belirtiler olup, genellikle sepsisle beraberdir. Üriner sistem enfeksiyonları yenidoğanlarda genellikle bakteriyemi ile seyrettiğinden idrar kültürü, yenidoğan sepsislerinin değerlendirilmesinde önemlidir (19). Yüksek ateş özellikle her yaş grubunda üriner sistem enfeksiyonları için önemli bir bulgudur. Ateş yenidoğanlar hariç 1-12 ay arası bebeklerde idrar yolu enfeksiyonunun tek belirtisi olabilir. Bu nedenle bu bebeklerin hepsinde sebebi bilinmeyen yüksek ateşin varlığında idrar kültürü mutlaka alınmalıdır (19).

Büyük çocuklarda ise belirtiler daha özgüdür. Sık ve ani idrara çıkma ihtiyacı, dizüri, karın ağrısı, bel ağrısı, yan ağrısı, bulantı, kusma, kötü kokulu idrar, inkontinans, sekonder enürezis, kabızlık, ateş, kostavertebral açısı hassasiyeti görülebilir (19). Adolesan döneminde İYE kızlarda genellikle dizüri ile birlikte dir. Ancak dizürisi olan çocukların % 20'sinde İYE vardır. Dizüri, sık idrara çıkma ve idrar kaçırma gibi semptomlar nonspesifiktir ve vültitis, üretritis, disfonksiyonel idrar bozuklukları gibi olaylarda da görülür. Ateş sık görülmez, ancak varlığı İYE için önemlidir (19). Çocuklarda piyelonefrit ile sistitin ayırt edilmesi zordur. Ateş ve yan ağrısı gibi bulgular piyelonefriti, idrar yapma bozuklukları sistitin varlığını düşündürse de ateşsiz piyelonefrit görülebileceği de unutulmamalıdır. Akut piyelonefritte çok şiddetli yan ağrısı, ateş, titreme, kostavertebral açısı hassasiyeti görülür. Makroskopik hematüri tüm yaşgruplarında, özellikle erkek çocuklarında daha sık görülen bir bulgudur. Hipertansiyon tabloya nadiren eşlik etmektedir (19).

İdrar yolu enfeksiyonunun üç temel klinik formu vardır; piyelonefrit, sistit ve asemptomatik bakteriüri. Fokal piyelonefrit (nefron) ve renal abse daha nadir görülmektedir (2).

**Klinik Piyelonefrit:** Klinik piyelonefrit karın, sırt ya da yan ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, ishal bulgularından biri veya tümü ile karakterizedir. Ateş tek bulgu olabilir. Yenidoğanlarda sarılık, iritabilite, kilo kaybı ve beslenmede azalma gibi nonspesifik semptomlar görülebilir (2). Piyelonefrit, belirgin bir odağı bulunmayan 24 aydan küçük ateşli infantların en yaygın ciddi bakteriyel enfeksiyonudur. Bu semptomlar üst üriner sistem tutulumu olduğunu gösterir. Renal parankim tutulumu akut piyelonefrit olarak adlandırılırken, parankimal tutulum yoksa piyelit olarak belirtilir. Akut piyelonefrit renal hasara yol açabilir ve bu durum piyelonefritik skarlaşma olarak adlandırılır (2).

**Sistit:** Mesane enflamasyonunu gösterir ve dizüri, sıkışma, sık idrara gitme, suprapubik ağrı, inkontinans ve kötü kokulu idrar gibi semptomları içerir. Sistit tablosu ateşe neden olmaz ve renal hasarla sonuçlanmaz (2). Akut hemorajik sistit sıklıkla E.coli nedeniyle gelişir; ayrıca adenovirüs tip 11 ve 21’de etken olabilir. Adenovirüs sistiti erkek çocuklarda daha sık görülür ve genellikle kendini sınırlar, hematüri yaklaşık 4 gün kadar sürebilir (2). Eosinofilik sistitin nedeni tam olarak bilinmez ve çocuklarda nadir olarak görülür. Genel semptomları; hematüriyle birlikte sistit, hidronefrozun eşlik ettiği üreteral dilatasyon, mesanede biriken eosinofilik enflamatuvar infiltratlara bağlı dolum defektleri olarak sayılabilir (2). Eosinofilik sistitli hastalarda alerjen maruziyeti bulunabilir. Sıklıkla neoplazileri dışlamak için mesane biyopsisi gerekebilir. Tedavi genellikle non-steroidal anitenflamatuvar ilaçlar ve antihistaminiklerden oluşur. Ancak bazı vakalarda mesane içi dimetil sülfoksid uygulaması gerekebilir (2) .

İnterstisyel sistit; sıkışma hissi, sık idrara çıkma, işemeyle hafifleyen pelvik ağrı ve negatif idrar kültürü ile karakterizedir. Genellikle adolesan kızlarda görülür ve idiyopatiktir. Mesane mukozasındaki ülserlerin sistoskopik olarak görülmesi ile tanı konur. Tedavide mesane hidrodistansiyonu ve ülser alanların lazer ablasyonu uygulanır ancak hiçbir tedavi uzun süreli fayda sağlamaz (2).

**Asemptomatik Bakteriüri:** Enfeksiyon bulgusu olmadan pozitif idrar kültürüne sahip olgulardır. Kızlarda yaygın olarak görülür. İnsidansı okul öncesi dönemde < % 1’ dir. Okul çağındaki kız ve erkek çocuklarında nadir olarak

görülür. İnsidansı artan yaş ile beraber azalır. Benign bir durumdur ve renal hasara neden olmaz (2).

## **2.6. TANI YÖNTEMLERİ**

### **2.6.1. Öykü**

İdrar yolu enfeksiyonu olan hastanın değerlendirilmesi iyi bir öykü alınması ile başlamalıdır. Çünkü mesane boşalması İYE oluşmasında ve önlenmesinde etkin bir rol oynadığından dikkatli bir işeme öyküsü almak altta yatan işeme disfonksiyonunu saptayabilmek için önemlidir. Bu nedenle çocukların işeme öyküleri ve defekasyon alışkanlıkları öğrenilmelidir. Aile öyküsü de sorgulanmalıdır (20). Yapılan çalışmalarda İYE geçiren çocukların kız kardeşlerinde bakteriüri görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Kardeşlerin birinde veya ebeveynlerden birinde reflü öyküsü bulunmasının VUR için önemli bir risk oluşturduğu gösterilmiştir. İYE geçiren bir hastada VUR riski, kardeşlerde VUR varsa % 26.5–33, anne ve babada VUR varsa % 66 saptanmıştır(20).

### **2.6.2. Fizik muayene**

Dikkatli bir karın muayenesi ile kitle, mesane distansiyonu veya fekalomla oluşan abdominal kitleler saptanabilir. Genital muayenede; erkekler meatus darlıkları ve fimozis, kızlar labial yapışıklıklar yada vulvovaginitis açısından değerlendirilmelidir (2). Enkoprezis ve enürezisle birlikte olan işeme bozukluklarında ayrıntılı bir nörolojik muayene ile perineal ve alt ekstremité reflekslerine bakılmalıdır. Lumbosakral muayene ile sakral dimple, spinal anormallikler araştırılmalıdır. Öyküde şiddetli konstipasyon ya da enkoprezis olan çocuklarda rektal muayene yapılmalıdır (2).

### 2.6.3. İdrar mikroskopisi

Piyüri ve bakteriüri idrar yolu enfeksiyonunun iki önemli bulgusudur. Piyüri; santrifüj edilmiş idrar örneğinin mikroskop ile 40X büyütmede incelenmesinde, her alanda  $>5$  lökosit görülmesi yada santrifüj edilmemiş idrarda erkeklerde  $>10$  lökosit/mm<sup>3</sup>, kızlarda  $>50$  lökosit/mm<sup>3</sup> saptanmasıdır. Üriner sistemdeki enflamasyonunun göstergesidir (21). Bakteriüri olmasına rağmen hastaların %34-50'sinde piyüri olmayabilir. Ancak ateş, dehidratasyon, renal tüberküloz, nefrolitiazis, viral enfeksiyonlar, interstisyel nefrit ve mekanik irritasyon gibi bazı durumlarda da idrar kültüründe üreme olmadan piyüri (steril piyüri) saptanabilir. Bu nedenle piyüri idrar yolu enfeksiyonunun tanısında destekleyici bir bulgudur. Renal parankimal enfeksiyonlarda, glitter hücresi (konsantrasyon defekti nedeniyle hipostenürik idrarda soluk ve içinde hareketli granüller bulunan lökositler) ve lökosit silendirleri gözlenebilir (21).

### 2.6.4. Enzimatik testler

**Nitrit testi:** İdrarda bakteri varlığını gösterir. İdrara diyetten karışan nitratlar, nitrat redüktaz enzimi salgılayan bakteriler tarafından nitrite dönüştürülür. Testin duyarlılığı % 35–85, özgünlüğü % 92–100 arasında bildirilmiştir (21). Üropatojen mikroorganizmaların çoğu besinlerle alınan nitratı nitrite dönüştürmektedir. Bu dönüşüm zamanla ilgilidir ve idrarın mesanede en az 4 saat beklemiş olması gerekmektedir. Makroskopik hematüride strip yalancı nitrit pozitifliği verebilirken beklemiş idrardaki kontamine bakteriler de nitrit oluşturabilirler, bu yüzden alınan idrar bekletilmeden mümkün olan en kısa sürede çalışılmalıdır (21).

**Lökosit esteraz testi:** Piyüri tanısında indirekt bir yöntem olan lökosit esteraz testi, parçalanmış lökositlerden serbest kalan esterazı saptayan bir yöntemdir. Piyüriyi saptamak amacıyla kullanılan hızlı bir tarama testidir. İdrardamililitrede 10 ve üzeri sayıdaki lökosit saptamak için duyarlılığı %75- 96, özgünlüğü,%94–98'dir. Testin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez (21).

### 2.6.5. İdrar kültürü

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı koymak için en önemli kriter, güvenilir bir idrar kültürü sonucunun bulunmasıdır. Tanının güvenilirliği alınan idrar örneğinin kalitesi ile ilgilidir, ancak uygun idrarın alımı çocuklarda güç olabilir. Rutin olarak idrar 4 şekilde alınır; 1) Steril torba yöntemi, 2) Orta akım idrarı, 3) Üretral kateterizasyon yöntemi, 4) Suprapubik aspirasyon (22).

Steril torba yöntemi, idrar örneğinin alınması için en çok kullanılan ve en az güvenilen yöntem olmakla birlikte en az travmatik olandır. İdrar kontrolü gelişmemiş çocuklarda perineye steril torba bağlanmasıdır. Torba bağlanmadan önce perine antiseptik solüsyonlarla temizlenmeli ve steril spanç ile kurulanmalıdır. İdrar yapıldıktan hemen sonra torba çıkarılmalıdır. İdrar torbası ciltten ayrılırsa, torbadan dışarıya idrar kaçağı oluşmuşsa veya dışkı kontaminasyonu tespit edilirse prosedürün tekrarlanması uygundur (23).

Orta akım örneği idrar kontrolü gelişmiş hastalarda kullanılmaktadır. İdrarını kontrol edebilen çocuklarda orta akım idrarı kızlarda labium minörler, erkeklerde prepsiyum geri çekilerek steril bir kaba alınmalıdır. İdrar örneği bu şekilde alındığı zaman, dışkı kaynağına yakınlığı nedeni ile üretra etrafında kolonize olan bakteriler tarafından kontamine edilme olasılığı vardır. Alınan idrar örneğinde çoklu mikroorganizma, değişik örneklerde değişik organizmalar veya idrar yolu enfeksiyonu için beklenmedik bir organizmanın üremesi kontaminasyonu düşündürmelidir (22).

Suprapubik aspirasyon idrar örneği alınmasında altın standart olarak kabul edilir ancak uygulanabilmesi için deneyimli elemanlara gereksinim vardır. Başarı oranı % 23–90 arasında değişebilir (22). Ebeveynler ve hekimler tarafından invaziv olması nedeni ile çok tercih edilmemektedir. Ancak orta veya ciddi derecede fimozisi olan erkek bebeklerde başka alternatif bulunmamaktadır. En sık komplikasyonu % 0.2–3.2 oranında görülen geçici hematüridir. Makroskopik hematüri % 2 oranında saptanırken, hastaların hemen tamamında mikroskopik hematüri saptanır. Kontaminasyon oranları daha yüksek olmasına rağmen, mesane

kateterizasyonu suprapubik aspirasyona alternatif olabilir (22). Bu teknik kullanıldığında yüksek kontaminasyon oranı için risk faktörleri; 6 aydan küçük olmak, zor kateterizasyon ve sünnetsiz olmaktır. Bu nedenle, 6 aylık ve sünnetsiz erkek çocuklarda, her bir kateterizasyon girişimi için yeni bir steril kateterin kullanılması kontaminasyonu azaltabilir (22). İYE tanısı koyarken, idrarın alınma yöntemine göre kültür üreme kriterleri değişmektedir ( Tablo 1) (24).

**Tablo 1.**İdrar kültürünün değerlendirilmesi

| İdrar elde etme yöntemi | İdrar yolu enfeksiyonu tanısı                                                          |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Suprapubik aspirasyon   | 1 cfu/mL                                                                               |
| Üriner kateterizasyon   | 1000---50.000 cfu/mL                                                                   |
| Torba/ Orta akım        | >10 <sup>4</sup> cfu/mL.....septomu varsa<br>>10 <sup>5</sup> cfu/mL.....septomu yoksa |

#### 2.6.6. Görüntüleme yöntemleri

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan görüntüleme yöntemleri hastanın yaşı, cinsiyeti, geçirdiği enfeksiyon sayısı ve enfeksiyonun anatomik lokalizasyonuna göre bazı farklılıklar göstermektedir (25). Küçük çocuklarda tek idrar yolu enfeksiyonu bile renal skar gelişmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle ikinci idrar yolu enfeksiyonundan sonra, özellikle 2 yaşından küçük tüm çocuklar, daha büyük çocuklarda da febril ya da tekrarlayan İYE geçirenler görüntüleme yöntemleri ile mutlaka araştırılmalıdır (26).

İYE geçiren çocuklarda üriner sistemin görüntülenmesindeki amaçlar;

- Ürogenital sistemin konjenital, yapısal anomalilerini saptamak,
- Üriner sistemde oluşabilecek taşları ortaya koymak,
- VUR ve obstrüksiyon gibi anomalileri saptamak
- Renal skarı olan çocukları belirlemek,
- Renal skar gelişme riski yüksek olan çocukları saptamak olmalıdır (25).

**Direkt üriner sistem grafisi:** Radyoopak taşları, kalsifikasyonları (şiddetli nefrokalsinozis), spina bifida okülta ve sakral ageneziyi saptamak ve kateter ya da stentlerin yerinin doğruluğunu tespit etmek için kullanılabilir. Rutin kullanımda yeri yoktur, klinik endikasyonu olan hastalara önerilir (25).

**Ultrasonografi (USG):** İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Non-invaziv bir yöntem olup radyasyon riskinin olmaması da avantajlarından biridir. 2 aydan küçük infantlara ve tüm ateşli İYE geçiren çocuklara mutlaka çekilmelidir (26). Hastanın klinik düzelmesi yavaşsa obstrüksiyon ve abse varlığını ekarte etmek için tedavi sırasında çekilmesi uygun olacaktır. Deneyimli ve iyi yetişmiş bir Radyolog tarafından yapılan USG’de üreter genişliği, renal pelvis genişliği, böbrek parankim kalınlığı ve ekojenitesi, mesane kapasitesi, mesane duvar kalınlığı, işeme sonrası mesanedeki rezidü idrar miktarı, obstrüktif anomaliler ve taşlar değerlendirilebilir (26). USG ile renal fonksiyonlar hakkında bilgi alınamaması ve üretra hakkında bilgi elde edilememesi bu inceleme metodunun en önemli eksiklikleridir. Ayrıca renal skarı, vezikoüreteral reflüyü, renal arter anomalilerini belirlemede USG güvenilir sayılmaz. Üreter patolojileri iyi barsak temizliği yapılmaz ise gaz nedeni ile tespit edilemeyebilir. Bu nedenle çoğu defa ek görüntüleme metotlarına ihtiyaç duyulur (27).

**Voiding sistoüretrografi (VCUG):** VUR’un kesin tanısının konulmasında voiding sistoüretrogram (VCUG) altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemin en önemli avantajı VUR’un en doğru şekilde derecelendirilmesine olanak sağlamasıdır (28). Prognoz, spontan düzelme ve tedavi şeklinin seçilmesi gibi konularda takip eden hekime büyük olanaklar sağlamaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak, üretranın anatomik yapısının değerlendirilmesine, mesane trabekülasyonu, posterior üretral kapakve paraüreterik divertikül gibi ek oluşumların saptanmasına da katkıda bulunmaktadır (28).

VCUG idrar sondası takılmasını gerektirdiği için invaziv özelliğe sahip bir radyolojik çalışmadır. Kateterizasyon sırasında üretranın zedelenme olasılığı,

enfeksiyon gelişme riski ve floroskopi sırasında maruz kalacağı radyasyon en önemli dezavantajlarıdır (25). Üreterovezikal birleşim yerindeki inflamatuvar değişikliklere bağlı yanıtıcı bir reflüyle karşılaşılmasını önlemek için VCUG ideal olarak enfeksiyondan 4–6 hafta sonra çekilmelidir. Nörojen mesaneli ve meningomiyeloselli hastalarda istenilen işeme paterni olmadığından sıklıkla mevcut olan reflünün saptanması her zaman mümkün olmayabilir (25). VCUG’da gonadlar radyasyon aldığı için rutin filmler yerine video kaydı veya dijital görüntüleme tercih edilmelidir. VUR radyonükleer sintigrafik yöntemlerle de saptanabilir. Ancak anatomik ayrıntılar net olarak izlenemeyeceği için reflüsü olan hastalarda ilk incelemenin VCUG olup, takiplerde sintigrafik yöntemlerin kullanılması önerilir (25).

VCUG ilk febril idrar yolu enfeksiyonundan sonra rutin olarak yapılmamasına rağmen; üriner sistem ultrasonografisinde hidronefroz, skarlaşma, yüksek dereceli VUR veya obstrüktif üropatiyi gösteren bulgular varsa endikedir (26).

**İntravenöz piyelografi (IVP):** İntravenöz piyelografi (IVP) venöz sisteme verilen kontrast maddenin böbreklerden atılımı sırasında renal korteks, medulla, toplayıcı sistemlerin görüntülenmesini sağlar. Böbrek fonksiyonu hakkında genel bilgiler verir (27). Günümüzde yüksek radyasyon içeriği ve uygulamadaki zorluklar nedeniyle yerini USG, radyonüklid çalışmalar ve MR ürografiye bırakmıştır(27).

**Retrograd Piyelografi:** Nadir uygulanan bir işlemdir. Sistoskopi eşliğinde, sıklıkla üreterin taşveya başka bir nedenle tıkalı olduğu durumlarda yapılır. Üretere sistoskopi kateteryerleştirildikten sonra kontrast madde verilir ve oblik filmler çekilir (27).

**Nükleer tıp görüntülemeleri:** Yenidoğan dönemi de dahil olmak üzere, çocuk ve erişkin hasta grubunda nefroürolojik sorunların tanı ve izleminde nükleer tıp yöntemlerinin kullanımı giderek artış göstermektedir (29). Sintigrafik inceleme öncesinde özel bir hasta hazırlığı veya anestezi gerekmemesi, uygulanan

radıofarmasötiklerin toksik veya alerjik etkilerinin olmaması bu yöntemlerin kullanımını kolaylaştırmaktadır. Nükleer tıpta kullanılan yöntemlerin diğer yöntemlere göre en önemli üstünlüğü noninvaziv olması ve nefroürolojide kullanılan İntravenöz Piyelografi (IVP) gibi yöntemlerden daha düşük radyasyon dozuna sebep olmasıdır (29). Sintigrafik görüntüleme yöntemlerinin radyolojik yöntemlerden en önemli farkı ise fonksiyonel görüntüleme yöntemi olması ve sayısal parametrelerle elde edilen bilgilerin desteklenmesidir. Ayrıca sintigrafi, sistemin veya organın anatomik detayları konusunda da kısmen bilgi vermektedir. En önemli dezavantajı ise operasyon planlanması gibi kritik klinik durumlarda anatomik detayların belirlenmesinde yetersiz kalmasıdır (29).

Sintigrafinin glomerüler filtrasyon oranının hesaplanmasında, üriner enfeksiyonlarda oluşan skarın değerlendirilmesinde, pelvikalisial sistem ve/veya üreter dilatasyonlarının tanı ve izleminde, renovasküler hipertansiyon tanısında, transplante böbreğin değerlendirilmesinde ve vezikoureteral reflü tanısında olmak üzere yaygın kullanımı vardır (7).

#### **Renal kortikal sintigrafi endikasyonları:**

- Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde nonspesifik klinik ve laboratuvar bulgularınınvarlığında akut piyelonefrit tanısı konulmasında
- İdrar yolu enfeksiyonunda böbreklerin değerlendirilmesi
  - akut dönemde üst üriner sistemin enfeksiyondan etkilenip etkilenmediğinin araştırılması
  - geç dönemde olası skarın araştırılması
- Rölafif fonksiyone renal dokunun tespiti
- Soliter veya ektopik renal doku fonksiyonlarının belirlenmesi
- Atnalı ve psödoatnalı böbreklerin parankimlerinin değerlendirilmesi
- Çift toplayıcı sistem gibi konjenital anomalili böbreklerde parankim hasarlarının değerlendirilmesi
- İyotlu kontrast ajanlar ile yapılan radyolojik çalışmalara karşı alerjik reaksiyon olması nedeniyle alternatif olarak böbreklerin değerlendirilmesi (30).

### **Teknesyum99m dimerkapto süksinik asit (DMSA) sintigrafisi**

Süksinat parenteral verildiğinde glomerüllerde filtre olur ve kortikal tübüler hücreler (proksimal tübüllerde) tarafından yavaş bir şekilde tutulur. Maddenin proksimal tübül hücrelerine karşı özel bir afinitesi vardır. İdrarla atılımı çok düşük (% 5'den az) miktarlardadır. Parenteral verildikten 4-6 saat sonra yaklaşık olarak maddenin % 50'si parankimde birikir ve mükemmel bir parankimal görüntüleme sağlar. Geç alınan görüntülerde küçük kortikal lezyonlar(skar, kitle, infarkt) kolayca saptanabilir (7).

DMSA sintigrafisi, kronik renal kortikal skarların saptanmasında konvansiyonel ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi ve intravenöz ürografiden daha etkin olduğu histopatolojik olarak kanıtlanmış oldukça duyarlı ve güvenilir bir yöntemdir. Akut piyelonefrite bağlı oluşan böbrek doku kayıplarının (skar) saptanmasında oldukça sık olarak kullanılan bir yöntemdir (7). Verilen total radyofarmasötik maddenin her iki böbrek arasında dağılımının kantitatif olarak hesaplanması ile her bir böbreğin total renal fonksiyonlara katkısı da hesaplanabilir. Normal olgularda bir böbreğin rölatif DMSA uptake oranının en düşük % 45 olması beklenir. Renal kortikal sintigrafilerin en sık ve önemli klinik kullanım endikasyonu üriner enfeksiyonların uzun süreli sekellerinin (skar) saptanmasıdır (7).

### **Teknesyum 99m dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) sintigrafisi**

Primer olarak (% 95'i) glomerüllerden filtre olan bir radyofarmasötik maddedir. Tübüler reabsorpsiyona ve sekresyona uğramadan tümüyle filtrasyona uğrar. İntravenöz verilmesinden 1-3 dakika sonraher iki böbrekte maddenin birikmesi ve görülebilmesi renal kan akımının normal olduğunu ve verilen maddenin glomerüler filtrasyona uğradığını gösterir (7). Filtrasyon sonu radyofarmasötik maddenin ekskresyonu da oldukça hızlıdır, idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir ve böylece üst toplayıcı sistemde oldukça net görüntü alınmasını sağlar. Renal kanlanma ve fonksiyonu göstermede, üst üriner sistem morfolojisi ile ilgili patolojilerde (obstrüksiyona bağlı hidronefroza, renovasküler hipertansiyon tanısında vtransplante böbrek disfonksiyonu değerlendirmesinde) kullanılmaktadır (7).

### **Teknesyum 99m merkapto asetil triglisin (Tc-99m MAG<sub>3</sub>) sintigrafisi**

MAG<sub>3</sub> başlıca tübüler sekresyonla atılır, plazmada % 90'dan fazlası proteine zayıf olarak bağlanır ve bu da çok az miktarda glomerüler filtrasyona uğramasına yol açar (7). İntravenöz uygulanmasını takiben yaklaşık % 50' si proksimal tübüllerde ekstrakte edilir. MAG-3'de ekstraksiyon fraksiyonunun DTPA'dan 2-3 kat fazla olması nedeniyle, böbrek fonksiyonlarının bozuk olması durumunda görüntü kalitesi DTPA'dan daha az etkilenir. Böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda, küçük süt çocuklarının diüretikli renografisinde ve transplante böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ön planda tercih edilmelidir (7). Tc-99m MAG<sub>3</sub> sintigrafisi, diüretikli veya diüretiksiz olarak böbrek akım ve işlev bozukluğunun doğru olarak saptanmasında kullanılan iyi standardize edilmiş bir yöntemdir. Obstrüktif idrar yollarında böbrek işlevi ve idrar akımının değerlendirilmesi için dinamik böbrek sintigrafisi intravenöz diüretik uygulaması ile birlikte kullanılır (31). Radyoaktif maddenin böbrekten yeterli miktarda atılamadığı durumlarda obstrüksiyon olup olmadığını saptamak amacı ile 0. ya da 20. dakikada 1 mg/kg dozunda furosemid intravenöz yoldan verilir ve 20 dakika süre ile izlenir. Obstrüksiyon varsa diüretiğe yanıt alınmaz (31).

**Nükleer sistografi:** Direkt nükleer sistografi, mesane kateterizasyonu yoluyla radyoaktif maddenin verilmesi ile çekilir. Mesane dolumu ve işeme sırasında seri olarak gamma kamera ile görüntüler alınır ve mesane dışında üreter ve/veya pelvikalisiyel sistemde belirlenen bir aktivite varlığında vezikoüreteral reflü tanısı konur (7). Direkt nükleer sistografinin avantajları; VCUG'a göre çok düşük oranda radyasyona maruz kalınması (5 yaşındaki bir çocuk VCUG sırasında 150mrad, direkt nükleer sistografi sırasında ise 0.71 mrad dozunda radyasyona maruz kalmaktadır ), reflü sırasındaki mesane volümü ve reflüksif idrar volümünün kantitatif olarak belirlenebilmesi, reflü belirlenmesinde hassas bir metod olmasıdır (7). Direkt nükleer sistografinin dezavantajları ise; mesane morfolojisi ve anatomik detay hakkında (mukoza, divertikül) yetersiz veri elde edilmesi, üretranın görüntülenememesi (infravezikal obstrüksiyonlarda) , reflü

derecelendirmesinin yapılamaması, mesane kateterizasyonunun şart olması ve düşük derereceli reflülerin saptanmasında duyarlılığının düşük olmasıdır (7).

## 2.7. TEDAVİ

İYE tedavisinde amaç; semptomları ortadan kaldırmak, enfeksiyonu tedavi etmek, renal skar oluşumunu engellemek, altta yatan anatomik bozuklukları saptamak ve tedavisini yapmak, tekrarları önlemek olmalıdır. Tanı konulmasında gecikilen ve uygun antibiyotiklerle yeterli süre tedavisi yapılmayan İYE; parankim skarı, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu nedenle uygun tedavi ve takip çok önemlidir (32).

İYE tedavisi genellikle ampirik olarak başlanır ve kültür antibiyogram sonucuna göre tedavinin devamı düzenlenir. Ampirik tedavi hastanın yaşı ve toksik bulguları olup olmadığı dikkate alınarak planlanır. Özellikle ilk üç yaşta ateşli İYE geçiren çocuklarda renal parankim hasarlanması riski yüksektir. Ateşli, kusması olan, oral alımı iyi olmayan tüm çocuklar ve küçük yaş grubundaki yenidoğan ve süt çocukları hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir (32).

Piyürinin eşlik etmediği asemptomatik bakteriürinin, operatif prosedür planlanmadıkça çocuklarda tedavi edilmesi önerilmemektedir (24). Oral ve parenteral tedavi arasında seçim yaparken göz önünde bulundurulması gereken faktörler; hasta yaşı, ürosepsis şüphesi, hastalığın şiddeti, sıvıların, gıda maddelerinin ve / veya oral ilacın reddedilmesi, kusma, ishal, uyumsuzluk ve komplike ateşli idrar yolu enfeksiyonu varlığıdır. (örn; üst kanal dilatasyonu) (24). Yenidoğanlarda ve 2 aydan küçük bebeklerde artmış ürosepsis ve ciddi piyelonefrit insidansının bir sonucu olarak parenteral antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Bu hasta grubunun parenteral tedavisinde, ampisilinin bir aminoglikozit (örn; Tobramisin veya gentamisin) veya üçüncü kuşak sefalosporin ile kombinasyonu mükemmel terapötik sonuçlara ulaşır. Aminoglikozitlerin günde tek doz olarak verilmesi, iki dozda verilmesinden daha güvenlidir ve eşit derecede etkilidir (24).

Sistit / alt üriner sistem enfeksiyonu olan daha büyük çocuklar için; 3 gün boyunca oral antibiyotiklerle tedavi edilmesi önerilir. Trimetoprim, nitrofurantoin veya sefalosporin tedavide tercih edilebilir. Anne-baba veya bakıcılara, çocuk 24-48 saat sonra hala iyi değilse, yeniden değerlendirilmesi için çocuğu kontrole getirmeleri tavsiye edilmelidir (10).Sistitin antimikrobiyal tedavi önerileri Tablo 2’de verilmiştir (24).

Akut piyelonefrit / üst üriner sistem enfeksiyonu olan 3 aylık veya daha büyük çocukların 10 gün boyunca oral antibiyotiklerle tedavi edilmesi (örneğin, sefalosporin grubu) önerilir. Ancak oral antibiyotikler kullanılamıyorsa, 2-4 gün boyunca sefotaksim veya seftriakson gibi bir parenteral antibiyotik ile tedavi edilmesi, ardından oral antibiyotik ile tedavinin 10 güne tamamlanması önerilir (10). Yaş ve enfeksiyon şiddetine göre akut piyelonefritin tedavi önerileri Tablo 3’te verilmiştir (24).

Akut obstrüktif, persistan veya sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan adolesanlarda ve nazokomiyal alınan organizmalarda; florokinolonlar, imipenem-silastatin, tikarsilin-klavulonat veya geniş spektrumlu sefalosporinler alternatif ilaçlardır (33).

**Tablo 2.** Sistitin antimikrobiyal tedavi önerileri

| Antibiyotik                         | Günlük doz   | Veriliş şekli |
|-------------------------------------|--------------|---------------|
| <b>Oral sefalosporinler</b>         |              |               |
| 1.kuşak( sefaklor)                  | 50-100 mg/kg | po 2-3 dozda  |
| 1.kuşak( sefaleksim)                | 50 mg/kg     | po 3-4 dozda  |
| 2.kuşak( sefuroksim aksetil)        | 20-30 mg/kg  | po 2 dozda    |
| 3.kuşak( sefiksim)                  | 8-12 mg/kg   | po tek dozda  |
| <b>Trimetoprim</b>                  | 5-6 mg/kg    | po 2 dozda    |
| <b>Trimetoprim/ Sülfametoksazol</b> | 5-6 mg/kg    | po 3 dozda    |
| <b>Nitrofurantoin</b>               | 3-5 mg/kg    | po 2 dozda    |

**Tablo 3.** Yaş ve enfeksiyon şiddetine göre akut piyelonefritin tedavi önerileri

| Tanı                                                                                                    | Önerilen antibiyotik                                    | Veriliş şekli                                                                   | Tedavi süresi                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 0-6 aylık piyelonefrit hastaları                                                                        | Seftazidim ve Ampisilin veya Aminoglikozid ve Ampisilin | Yenidoğan-3 ay parenteral<br>3-6 ay: 3-7 gün parenteral sonrasında oral tedavi* | Yenidoğan: 14-21 gün<br>3-6 ay: 10-14 gün |
| >6 ay nonkomplike piyelonefrit hastaları(dilatasyon ve reflüsü olmayan)                                 | 3.kuşak Sefalosporin                                    | Oral tedavi*<br>(başlangıçta gerekirse parenteral tedavi)                       | 10 gün                                    |
| Komplike piyelonefrit hastaları(dilatasyon,reflü,ciddi mesane disfonksiyonu ve/veya heryaşta ürosepsis) | Seftazidim/ Aminoglikozid/ Meropenem                    | parenteral sonrasında oral tedavi*                                              | 10-14 gün                                 |
| *oral tedavi: örn; sefpodoksim, seftibuten, sefiksim gibi                                               |                                                         |                                                                                 |                                           |

## 2.8.VUR tedavisi

Reflü tedavisinin temel amacı renal skar oluşumuna ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek olası İYE ataklarını önlemektir (34). Spontan rezolüsyon ihtimalinin bulunması tedavi şeklini cerrahiden çok medikal izleme kaydırmıştır. Tedavi şekli; hastanın yaşı, cinsiyeti, reflü derecesi, unilateral ya da bilateral oluşu, böbrek fonksiyonu, renal skar, eşlik eden mesane ve/ veya bağırsak sorunu, hasta uyumu ve tercihi gibi özelliklere göre kararlaştırılır (34).

Konservatif yaklaşım gözlem (yalnızca İYE geçirdiğinde İYE tedavisi), aralıklı ya da devamlı antibiyotik profilaksisini ve alt üriner sistem disfonksiyonu olanlarda mesane rehabilitasyonunu içerir (35). Kabızlık diyeti, hidrasyon, zamanlı defekasyon ve düzenli miksiyon İYE sıklığının azalmasına ve reflünün düzelmesine yardımcı olur (35). Antibiyotik profilaksisi VUR'lu hastalarda önceleri ilk tedavi seçeneği iken son çalışmalar bu tedavinin etkinliği konusunda şüpheyne neden olmuştur. Devamlı antibiyotik profilaksisi uygulanarak İYE rekürrensini engellendiği ancak VUR nefropatisi sıklığının azaltılamadığını ileri süren çalışmalar vardır (36). Avrupa Üroloji Derneği tuvalet eğitimi kazanana kadar reflülü tüm çocuklara antibiyotik profilaksisi verilmesini önermektedir. Ülkemizde de VUR hala kronik böbrek hasarının en önemli nedeni olduğu için profilaksi önerilmektedir (32). Devamlı antibiyotik profilaksisinin ne zaman kesileceği konusu net değildir. Azalmış ilaç uyumu ve antibiyotik direnci nedeniyle antibiyotik profilaksisi etkinliğinin % 40 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Spontan rezolüsyon, İYE öyküsü ve tuvalet eğitimi profilaksi kesme zamanını belirleyebilir (32). Profilaktik amaçlı kullanılabilecek ilaçlar ve kullanım şekilleri Tablo 4'te verilmiştir (24).

Antibiyotik profilaksisine rağmen sık üriner sistem enfeksiyonu geçirenlerde, renal skar gelişen hastalarda, evre IV, V VUR veya prepubertal yaş gibi spontan rezolüsyon şansı düşük olanlarda (özellikle kızlarda), üreterovezikal bileşkenin anatomik bozukluklarında cerrahi tedavi tercih edilir (37). Endoskopik, laparoskopik ya da açık cerrahi uygulanabilir. Yeterli uzunlukta bir submukozal tünel oluşturmak hedeflenir. Endoskopik yöntemde subüreterik bölgeye hacim arttırıcı madde enjekte edilerek üreteral orifiste direncin arttırılmasına çalışılır. İlk

politetrafloroetilen (Polytef) enjeksiyonu kullanılmıştır. Ancak, bu maddenin migrasyon riski nedeniyle son yıllarda dextranomer/hyaluronidaz (deflux) enjeksiyonuna geçilmiştir (37). Endoskopik yöntem reflü tedavisinde öncelikli olarak tercih edilse de kür oranları klasik açık cerrahideki kadar yüksek değildir. Açık cerrahide kullanılan yöntemler; intravezikal (Cohen) ve ekstravezikal (Lich-Gregoir) tekniğidir (37).

**Tablo 4.** Antibakteriyel profilaksi

| Antibiyotik                 | Profilaktik doz                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Amoksisilin                 | 15mg/kg/gün; İlk 3-4 ay kullanılır |
| Trimetoprim/Sülfametoksazol | 2 mg/kg/gün; < 2 ay önerilmez      |
| Nitrofurantoin              | 2 mg/kg/gün; < 3 ay önerilmez      |

## 2.9. RENALAZ' IN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

Renalaz, monoamin oksidaz (MAO) ailesi içinde yer alan ve flavin adenin dinükleotid (FAD) bağımlı olan bir enzimdir. Renalaz enzimini kodlayan gen 10. kromozomun q23.33 bölgesinde bulunmaktadır. Renalaz enzimi 342 aminoasitten oluşur ve moleküler ağırlığı 37.8 kDa'dır (38). Kandaki renalazın esas kaynağı böbreklerdir ancak kalp kası, iskelet kası, ince bağırsak ve karaciğerden de salınmaktadır. Plazma ya da idrarda Western blot, ELIZA gibi yöntemlerle kolaylıkla saptanabilmektedir (38).

Renalaz, katekolamin oksidasyon sürecini katalize eden kofaktörler olan flavin adenin dinükleotid (FAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) varlığında katekolaminleri etkisiz hale getirir (8). Deneysel çalışmalarda, renal yetmezlikli farelerde serum renalaz konsantrasyonu düşük bulunmuştur ve ekzojen renalaz takviyesinin kan basıncını normalleştirdiği, miyokardiyal fibrozis, sol ventrikül hipertrofisi ve böbrek hasarını tersine çevirdiği gösterilmiştir (8).

Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda serumdaki katekolamin ve sempatik aktivite artışının renalaz salınımını arttırdığı bu nedenle serum renalaz seviyelerinin yüksek saptandığı düşünülmektedir (8). Bazı çalışmalarda ise, böbreğin dolaşımdaki renalazın ana kaynağı olması nedeniyle hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalarında renalaz kan seviyelerinin belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (38). Bu çalışmalarda, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma dopamin ve norepinefrin düzeylerinin ve sempatik tonusun sürekli olarak arttığı gösterilmiştir. Artan sempatik tonus, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu gibi kardiyovasküler komplikasyonların patogeneze katkıda bulunabilir (38). Bu nedenle, daha düşük plazma renalaz düzeylerinin son dönem böbrek hastalarında gözlemlenen artmış sempatik tonusa yol açabileceği ve renalaz uygulamasının kardiyovasküler komplikasyonların insidansını azaltabileceği ve hastanın sağkalımını arttırabileceğine ihtimal verilmiştir (38).

Renalaz hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla da yakından ilişkili bir enzimdir. Hipertansiyon ve ilişkili kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde etkili olan faktörlerden biri sempatik sinir sistemindeki aktivasyondur. Sempatik sinir aktivasyonu ile serumdaki katekolaminlerin (dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi) düzeyi artar. Katekolaminlerdeki bu artış hipertansiyona neden olmaktadır. Renalaz serum katekolamin aktivitesini azaltarak dolaylı yoldan kardiyak fonksiyonları ve kan basıncını düzenlemektedir (39).

Klinik çalışmalar renalaz düzeyindeki yetersizliğin ve tek nükleotid polimorfizmlerinin esansiyel hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, inme ve diyabet ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Rekombinant renalaz uygulanmasının akut böbrek hasarı, kontrastla ilişkili nefropati ve kardiyak iskemi / reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (9). İlerleyici interstisyel fibrozis hemen hemen tüm kronik böbrek hastalığı formlarının temel patolojik özelliğidir. Mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği nedeniyle, hastalığın ilerlemesini önlemek için renal

fibrozisin oluşumunu engelleyebilecek yeni ajanların araştırılması gerekmektedir (9). Yapılan çalışmalar renalazın plazma membran reseptörü ile etkileşerek sitoprotektif etkiler sergilediğini göstermektedir. Renalazın renal tübüler epitel hücreleri tarafından salgılandığı ve dolaşımdaki renalaz düzeyinin böbrek boyutları ve böbrek fonksiyonunuyla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (9). Renalazın epitelyal hücrelerin transformasyonunu ve böbrek parankimindeki interstisyel matriks bileşenlerinin aşırı üretimini önlediği gösterilmiştir. Renalazın, antifibrotik etkilerini ERK1 / 2 (ekstrasellüler düzenlenen protein kinaz 1/2) sinyal yolunun antagonizması aracılığıyla gerçekleştirdiği ve bunun da hücre dışı matriks üretimini azalttığı, tubulointerstisyel lezyonları iyileştirdiği bildirilmektedir (9). Bu veriler, renalazın renal fibrozis için potansiyel yeni bir baskılayıcı olarak davrandığını göstermektedir. Bu nedenle, ekzojen renalaz verilmesi kronik böbrek hastalığı gelişimini yavaşlatmak veya durdurmak için umut verici bir strateji olabilir (9).

Deney farelerinde yapılan bir çalışmada, iskemik akut böbrek hasarı (ABH) olan farelerde renalaz eksikliği olduğu gösterilmiştir (40). Farelerde iskemik ABH sonrasında böbrek ve plazma renalaz düzeyinin azaldığı saptanmıştır ve bu nedenle iskemik ABH'nin erken tespitinde renalazın sensitif bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Fareler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada da rekombinant insan renalaz enziminin verilmesinin apoptoz, nekroz ve inflamasyonu engelleyerek iskemik ABH'yı da önlediği gösterilmiştir (40).

Renal iskemik reperfüzyon hasarı yaratılan farelerde de, serum renalaz düzeyleri azalmaktadır. Bu hastalara rekombinant insan renalaz enzimi verildiğinde plazma katekolamin düzeylerinde azalma olduğu ve böylece iskemik böbrek hasarının da gerilediği gösterilmiş, bu bulgular doğrultusunda ABH'yı önlemede ve ABH'nin tedavisinde renalazın kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmalarla renalazın reperfüzyon hasarına ve ciddi renal iskemiye karşı da koruyucu olduğu gösterilmiştir (40).

Yapılan alışmalar sonucunda; renalazın renal tübüler nekrozu, apoptozu ve inflamasyonu azalttığı için böbrek yetmezliğinin izleminde tanı ve tedavi açısından bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (40).

Literatürde renalazın idrar yolu enfeksiyonuyla ve tekrarlayan İYE sonrası gelişen skar ile ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda renalazın renal tübüler epitel hücreleri tarafından salgılandığı ve dolaşımdaki renalaz düzeyinin böbrek boyutları ve böbrek fonksiyonuyla yakından ilişkili olduğu düşünülmüştür. Renalazın böbrek parankimindeki interstisyel matriks bileşenlerinin aşırı üretimini ve fibrozisi önlediği gösterilmiştir (9). Çalışmamızda bu bulgular doğrultusunda renalazın, tekrarlayan İYE sonrası gelişen skarın tespit edilmesini ngrebilirliğini araştırdık.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMA PLANI VE VAKALARIN SEÇİMİ**

Araştırmamıza; Temmuz 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, çocuk nefroloji polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasında olup, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle izlemde olan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalar çalışma içerisinde “Çalışma Grubu” olarak adlandırıldı. Eşlik eden sistemik hastalığı olan, aktif İYE geçiren ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Verilerin karşılaştırılması ve sonuçların güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi için genel pediatri polikliniklerine başvuran sağlıklı çocuklar da çalışmaya “Kontrol Grubu” olarak katılmışlardır.

Çalışma için “S.B. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu”ndan onay alındı. Çalışmada kullanılmak üzere bilgilendirilmiş gönüllü olur formu hazırlandı (EK-1). 78 tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu ve 20 sağlıklı vaka araştırmaya katıldı. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu hastaların 45’inde renal skar varken, 33’ünde skar yoktu. Hastaların 38’inde VUR mevcuttu. Bütün olgulardan ayrıntılı anamnez alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya alınan tüm çocuklar ve aileleri çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra ebeveynlerinden izin alınarak onam formu imzalatıldı.

#### **3.2. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ**

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların başvuru yakınmaları, özgeçmiş öyküleri, demografik verileri, fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak incelendi. Hastaların ilk başvuru ve izlemdeki belirti ve bulguları kaydedildi.

Biyokimyasal veriler ve tam kan sayımı sonuçları dosyalarından, renalaz için kanın ayrıldığı vizit temel alınarak kaydedildi. Renalaz düzeyi bakılan hiçbir hastanın aktif enfeksiyonu yoktu. Hastaların üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor ve albümin değerleri, hemoglobin, beyaz küre ve trombositleri, tam idrar tahlili ve idrar kültürü sonuçları kaydedildi. Hastalardan rutin kontrolleri sırasında bu kan tetkikleri alınırken renalaz düzeyi bakılması için 2 cc kan örneği alındı ve santrifüj edilerek -80° C’de saklandı. Çalışma grubundaki hastalar DMSA sonuçlarına göre normal olanlar, skarlı olanlar ve atrofik böbrek olanlar şeklinde gruplandırıldı. Kontrol grubu ise genel pediatri polikliniklerine çeşitli nedenlerle başvuran sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Bu hastalardan herhangi bir nedenle kan alınırken fazladan 2 cc kan örneği alınarak santrifüj edilip renalaz düzeyi bakılması için ayrıldı. Renalaz, “LifeSpan Biosciences Human Renalase, ABD” kitiyle ELISA (Sandwich ELISA) yöntemi kullanılarak hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında, Etimax 3000 mikroeliza cihazı ile çalışıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden verildi.

### **3.3. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

Çalışmaya dahil edilen hastaların görüntüleme yöntemleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından üriner sistem anomalisi taranması için çekilen ultrasonografinin, vezikoüreteral reflü saptanmasında kullanılan VCUG’un ve renal skarları saptamak için çekilen DMSA’nın raporları incelenerek sonuçları kaydedildi.

### **3.4. İSTATİKSEL YÖNTEMLER**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kantitatif verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk Kolmogrov Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiş olup; normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde

parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Bağımlı grupların ikili karşılaştırılmasında “Paired Samples Statistics” testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin bağımsız iki grubun karşılaştırmalarında “Independent Samples t” testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için bağımsız iki grubun karşılaştırmalarında “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için çoklu grupların karşılaştırılmasında “One Way Anova” testi kullanıldı. Kategorik verilerin kendi aralarında karşılaştırmalarında ise “Chi-Square” testi kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda Mean(ortalama), Minimum ve Maximum(maksimum) değerler şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise “Frequency” (adet) ve “Percent” (yüzde) olarak ifade edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05 ten küçük ise test anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 78 tekrarlayan İYE öyküsü bulunan hasta (7 erkek, % 9.0; 71 kız, % 91.0) ve 20 sağlıklı çocuk (3 erkek % 15; 17 kız, % 85) alındı. Sağlıklı çocukların yaş ortalaması  $12.35 \pm 1.83$  yıl idi. Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların yaş ortalaması  $11.71 \pm 0.91$  yıl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı. Grupların demografik özellikleri Tablo 5’te verilmiştir.

**Tablo 5.** Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

| Değişken  |       | Hasta (n=78)     | Kontrol (n=20)   |
|-----------|-------|------------------|------------------|
| Yaş (yıl) |       | $11.71 \pm 0.91$ | $12.35 \pm 1.83$ |
| Cinsiyet  | Kız   | 71(%91.0)        | 17(%65)          |
|           | Erkek | 7(%9.0)          | 3(%35)           |

Dizüri tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların ilk başvurularında en sık başvuru nedeni idi (% 20.5), diğer başvuru şikayetleri sırasıyla ateş, yan ağrısı, kötü kokulu idrar, enürezis, kusma, karın ağrısı ve hematüri şeklindeydi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Tekrarlayan İYE’ de ilk başvuru şikâyetlerinin sıklığı

| Şikayet           | Hasta sayısı (n)<br>N=78 | Yüzde (%) |
|-------------------|--------------------------|-----------|
| Dizüri            | 16                       | 20.5      |
| Ateş              | 12                       | 15.4      |
| Yan ağrısı        | 12                       | 15.4      |
| Kötü kokulu idrar | 11                       | 14.1      |
| Enürezis          | 10                       | 12.8      |
| Kusma             | 9                        | 11.5      |
| Karın ağrısı      | 6                        | 7.7       |
| Hematüri          | 2                        | 2.6       |

Tekrarlayan İYE nedeniyle takip edilen hastaların %19.2'sinde ilk başvuruları anında fizik muayene bulguları normaldi. Patolojik olan muayene bulguları sırasıyla, suprapubik hassasiyet (%32.1), ateş (%25.6), kostovertebral açı hassasiyeti (%23.1) olarak saptandı. Tablo 7'de hastaların fizik muayene bulgularına göre dağılımı görülmektedir.

**Tablo 7.** Hastaların fizik muayene bulgularına göre dağılımı

| <b>Fizik muayene bulguları</b> | <b>Hasta sayısı(n)<br/>N=78</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Suprapubik hassasiyet          | 25                              | 32.1             |
| Ateş                           | 20                              | 25.6             |
| Kostovertebral açı hassasiyeti | 18                              | 23.1             |
| Normal                         | 15                              | 19.2             |

Polikliniğimize tekrarlayan İYE ile başvuran hastaların ilk başvuru sırasında alınan idrar kültürlerinin %53.8'inde etken patojen E. coli olarak saptandı. Diğer patojenler sırasıyla klebsiella (% 10.3), proteus (% 3.8), streptokok (% 3.8), stafilokok (% 2.6) suşları olarak bulundu. Hastaların % 25.6'sında idrar kültür üremesi saptanmadı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Tekrarlayan İYE ile başvuran hastaların idrar kültür sonuçları

| <b>İdrar kültür üremesi</b> | <b>Sayı (n)<br/>N=78</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|-----------------------------|--------------------------|------------------|
| E. coli                     | 42                       | 53.8             |
| Yok                         | 20                       | 25.6             |
| Klebsiella                  | 8                        | 10.3             |
| Proteus                     | 3                        | 3.8              |
| Streptokok                  | 3                        | 3.8              |
| Stafilokok                  | 2                        | 2.6              |

Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastalarımızın 52'si (% 66.7) profilaktik antibiyotik kullanırken, 26'sı (% 33.3) kullanmamaktaydı.

Hastaların % 26.9'unun üriner sistem USG incelemesi normal olarak saptandı. En sık tespit edilen USG bulgusu hidronefroz (% 30.8) ve unilateral atrofik böbrek (% 16.7) idi. Ayrıntılı üriner sistem USG değerlendirilmesi Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9.** Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların USG bulguları

| Üriner sistem USG bulguları | Hasta sayısı (n)<br>N=78 | Yüzde<br>(%) |
|-----------------------------|--------------------------|--------------|
| Hidronefroz                 | 24                       | 30.8         |
| Normal                      | 21                       | 26.9         |
| Unilateral atrofik böbrek   | 13                       | 16.7         |
| Bifid pelvis                | 6                        | 7.7          |
| Kristaloid                  | 4                        | 5.1          |
| Unilateral pelvikaliektazi  | 3                        | 3.8          |
| Nutcracker fenomeni         | 2                        | 2.6          |
| Bilateral pelvikaliektazi   | 2                        | 2.6          |
| Unilateral kist             | 2                        | 2.6          |
| Ektopik böbrek              | 1                        | 1.3          |

Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların % 48.7'sinde VUR saptandı. En sık evre 5 VUR (% 14.1) görüldü. Hastaların ayrıntılı VCUG değerlendirilmesi Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10.** Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların VCUG bulguları

| <b>VCUG bulgusu</b> | <b>Hasta sayısı (n)</b><br><b>N=78</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|---------------------|----------------------------------------|------------------|
| Normal              | 40                                     | 51.3             |
| Evre 1 VUR          | 5                                      | 6.4              |
| Evre 2 VUR          | 6                                      | 7.7              |
| Evre 3 VUR          | 8                                      | 10.3             |
| Evre 4 VUR          | 8                                      | 10.3             |
| Evre 5 VUR          | 11                                     | 14.1             |

DMSA sintigrafisi hastaların % 42.3'ünde normal rapor edilirken, 11 hastada (% 14.1) tek taraflı, 6 hastada (% 7.7 ) heri ki böbrekte skar tespit edilmiştir. Tablo 11'de DMSA sintigrafisi sonuçları verilmiştir.

**Tablo 11.** Hastaların DMSA sintigrafisi sonuçları

| <b>DMSA bulgusu</b>       | <b>Hasta sayısı (n)</b><br><b>N=78</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|---------------------------|----------------------------------------|------------------|
| Normal                    | 33                                     | 42.3             |
| Unilateral atrofik böbrek | 27                                     | 34.6             |
| Unilateral skar           | 11                                     | 14.1             |
| Bilateral skar            | 6                                      | 7.7              |
| Bilateral atrofik böbrek  | 1                                      | 1.3              |

Tekrarlayan İYE'ye en sık eşlik eden hastalık VUR'du (% 48.7). Daha az sıklıkta görülen diğer hastalıklar; enürezis noktürna, enürezis diürna, nutcracker sendromu, anal atrezi, üreterosel ve nörojen mesane idi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Tekrarlayan İYE' ye eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi

| <b>Eşlik eden hastalık</b> | <b>Hasta sayısı (n)</b><br><b>N=78</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|----------------------------|----------------------------------------|------------------|
| VUR                        | 38                                     | 48.7             |
| Enürezis noktürna          | 7                                      | 9.0              |
| Enürezis diürna            | 4                                      | 5.1              |
| Nutcracker sendromu        | 1                                      | 1.3              |
| Anal atrezi                | 1                                      | 1.3              |
| Üreterosel                 | 1                                      | 1.3              |
| Nörojen mesane             | 1                                      | 1.3              |

Skar'ı olan 45 tekrarlayan İYE'nin 32'sinde(% 72) VUR da vardı, 13'ünde (%29) VUR yoktu. Skar'ı olmayan 33 tekrarlayan İYE'nin 6'sında(% 18.2) VUR vardı, 27'sinde(% 81.8) VUR yoktu (Tablo 13).

**Tablo 13.** Skar ve VUR ilişkisinin değerlendirilmesi

|                                           |            | <b>VUR n(%)</b><br><b>(N=78)</b> |                | <b>Toplam</b>   |
|-------------------------------------------|------------|----------------------------------|----------------|-----------------|
|                                           |            | <b>Var</b>                       | <b>Yok</b>     |                 |
| <b>Skar</b><br><b>n(%)</b><br><b>N=78</b> | <b>Var</b> | 32<br>(% 71)                     | 13<br>(% 29)   | 45<br>(% 100.0) |
|                                           | <b>Yok</b> | 6<br>(% 18.2)                    | 27<br>(% 81.8) | 33<br>(% 100.0) |
| <b>Toplam</b>                             |            | 38<br>(% 48.7)                   | 40<br>(% 51.3) | 78<br>(% 100.0) |

Hastaların hemoglobulin, beyaz küre, trombosit, üre, kreatinin değerlerinin ilk vizit ve son vizit değerleri Tablo 14’te verilmiştir.

**Tablo 14.** Hastaların kan sonuçlarının ilk ve son vizit değerleri

| <b>Kan sonuçları</b>             | <b>İlk vizit<br/>ortalama±SD</b> | <b>Son vizit<br/>ortalama±SD</b> |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Hemoglobulin (g/dl)              | 12.6±0.32                        | 13.0±0.27                        |
| Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /µl) | 9.4±0.88                         | 8.2±0.76                         |
| Trombosit (10 <sup>3</sup> /µl)  | 319±22.02                        | 300±14.46                        |
| Üre (mg/dl)                      | 23.3±1.5                         | 25.2±2.1                         |
| Kreatinin (mg/dl)                | 0.52±0.03                        | 0.70±0.08                        |

Tekrarlayan İYE nedeniyle izlenen hastalardan, aktif enfeksiyonlarının olmadığı bir dönemde kan örneği alınarak renalaz düzeyine bakıldı ve bu sonuçlar sağlıklı çocuklardan alınan renalaz düzeyleri ile karşılaştırıldı. Serum renalaz düzeyinin normal sınırları kit için normal aralık olarak verilen 0,0078-0,5 ng/ml olarak belirlendi. Tablo 15’te çalışma grubu ve kontrol grubunun renalaz düzeyleri verilmiştir.

**Tablo 15.** Tekrarlayan İYE nedeniyle izlenen hastalar ve sağlıklı çocukların renalaz düzeyleri

|                                   | <b>Çalışma grubu<br/>(Ortalama±SD)</b> | <b>Kontrol grubu<br/>(Ortalama±SD)</b> | <b>p*</b>    |
|-----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------|
| <b>Renalaz düzeyi<br/>(ng/ml)</b> | 0.025±0.002                            | 0.017±0.004                            | <b>0.014</b> |

Çalışma grubunun renalaz düzeyi kontrol grubundan anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0.014$ ). Ancak her iki grupta da renalaz düzeyi normal sınırlarda idi.

Renalaz düzeyinin renal skar ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bulundu. Skarı bulunan grubun renalaz ortalaması skarsız gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0.005$ ). Renalaz ve skar arasındaki ilişki Tablo 16’da verilmiştir.

**Tablo 16.** Renalaz ve renal skar arasındaki ilişkinin incelenmesi

| Renal skar | Hasta sayısı (%)<br>N=78 | Renalaz<br>ortalaması±SD<br>(ng/ml) | p*    |
|------------|--------------------------|-------------------------------------|-------|
| Var        | 45 (% 57.7)              | 0.028±0.031                         | 0.005 |
| Yok        | 33 (% 42.3)              | 0.020±0.004                         |       |

Skarı olan 45 çocuğun içinde VUR’u olan 32 çocuğun renalaz ortalaması  $0.029\pm0.003$  iken, VUR’u olmayan 13 çocuğun renalaz ortalaması  $0.027\pm0.005$ ’dir. Skarı olan çocukların VUR’u olup olmamasına göre renalaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptandı ( $p=0.688$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Skarlı hastalarda VUR ve renalaz düzeyi ilişkisinin incelenmesi

|                           |         | Hasta sayısı<br>(%)<br>N=78 | Renalaz<br>ortalaması±SD<br>(ng/ml) |
|---------------------------|---------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Skarlı<br>tekrarlayan İYE | VUR var | 32 (% 71)                   | 0.029±0.003                         |
|                           | VUR yok | 13 (% 29)                   | 0.027±0.005                         |

$P=0,68$

DMSA bulgularına göre renalaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p=0.03$ ). DMSA bulgularına göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulunduğu için grupların kendi içinde ayrı ayrı karşılaştırmaları yapıp farkın nerden geldiği araştırıldı. Tekli yapılan grup karşılaştırmaları sonucu gruplar arasındaki anlamlı farkın DMSA bulguları normal olan grup ile atrofik böbrek grubu arasındaki ortalama farkından kaynaklandığı anlaşılmıştır ( $p=0.021$ ). (Tablo 18)

**Tablo 18.** Renalaz ve DMSA bulguları arasındaki ilişkinin incelenmesi

| DMSA bulguları            | Hasta sayısı<br>n (%)<br>N=78 | Renalaz<br>ortalaması $\pm$ SD<br>(ng/ml) | p*          |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|-------------|
| Normal                    | 33 (% 42.3)                   | 0.020 $\pm$ 0.004                         | <b>0.03</b> |
| Skar                      | 17 (% 21.8)                   | 0.029 $\pm$ 0.006                         |             |
| Unilateral atrofik böbrek | 27 (% 34.6)                   | 0.027 $\pm$ 0.003                         |             |
| Bilateral atrofik böbrek  | 1 (% 1.3)                     | 0.045 $\pm$ 0.000                         |             |

Bilateral atrofik böbrekli tek hastanın renalaz düzeyi diğerlerine göre belirgin yüksek olduğu için, bilateral atrofik böbrek grubu çıkarılarak yapılan grup karşılaştırmasında da DMSA bulgularına göre renalaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. ( $p=0.016$ ). Tekli yapılan grup karşılaştırmaları sonucu gruplar arasındaki anlamlı farkın DMSA bulguları normal olan grup ile unilateral atrofik böbrek grubu arasındaki ortalama farkından kaynaklandığı anlaşılmaktadır ( $p=0.015$ ).

Renalaz düzeyinin VUR varlığı ve/veya derecesi ile de ilişkili olabileceği düşünüldü ancak, yapılan analizlerde aralarında anlamlı bir ilişki saptanamadı. ( $p=0.15$ ) ve ( $p=0.51$ ). Renalaz ve VUR arasındaki ilişki Tablo 19’da, renalaz ve VUR derecesi arasındaki ilişki de Tablo 20’de verilmiştir.

**Tablo 19.** Renalaz ve VUR ilişkisinin değerlendirilmesi

| <b>VUR</b> | <b>Hasta sayısı (%)<br/>N=78</b> | <b>Renalaz<br/>ortalaması±SD<br/>(ng/ml)</b> | <b>P</b> |
|------------|----------------------------------|----------------------------------------------|----------|
| Var        | 38 (% 48.7)                      | 0.027±0.003                                  | 0.15     |
| Yok        | 40 (% 51.3)                      | 0.023±0.004                                  |          |

**Tablo 20.** Renalaz ve VUR derecesi arasındaki ilişkinin incelenmesi

| <b>VUR derecesi</b> | <b>Hasta sayısı (n)<br/>N=78</b> | <b>Renalaz<br/>ortalaması±SD<br/>(ng/ml)</b> | <b>p</b> |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|----------|
| Evre 1 VUR          | 5                                | 0.023±0.016                                  | 0.51     |
| Evre 2 VUR          | 6                                | 0.022±0.015                                  |          |
| Evre 3 VUR          | 8                                | 0.030±0.009                                  |          |
| Evre 4 VUR          | 8                                | 0.030±0.008                                  |          |
| Evre 5 VUR          | 11                               | 0.027±0.007                                  |          |

Renalaz düzeyinin cinsiyet ile ilişkisi olmadığı saptandı (p=0.83), ancak çalışmamızdaki erkek hasta sayısı oldukça azdı (Tablo 21).

**Tablo 21.** Renalaz düzeyi ile cinsiyet arasındaki ilişki

| <b>Cinsiyet</b> | <b>Sayı (n)<br/>N=98</b> | <b>Renalaz<br/>ortalaması±SD<br/>(ng/ml)</b> | <b>P</b> |
|-----------------|--------------------------|----------------------------------------------|----------|
| Kız             | 88                       | 0.0238± 0.002                                | 0.83     |
| Erkek           | 10                       | 0.0230± 0.007                                |          |

Renalaz düzeyinin USG bulguları ile de anlamlı ilişkisi saptanmadı ( $p=0.3$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22.** Renalaz düzeyi ve USG bulguları arasındaki ilişki

| Üriner sistem USG bulguları | Hasta sayısı (n)<br>N=78 | Renalaz<br>ortalaması $\pm$ SD<br>(ng/ml) |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| Hidronefroz                 | 24                       | 0.024 $\pm$ 0.004                         |
| Normal                      | 21                       | 0.020 $\pm$ 0.006                         |
| Unilateral atrofik böbrek   | 13                       | 0.028 $\pm$ 0.005                         |
| Bifid pelvis                | 6                        | 0.029 $\pm$ 0.015                         |
| Kristaloid                  | 4                        | 0.021 $\pm$ 0.019                         |
| Unilateral pelvikaliektazi  | 3                        | 0.026 $\pm$ 0.017                         |
| Nutcracker fenomeni         | 2                        | 0.018 $\pm$ 0.005                         |
| Bilateral pelvikaliektazi   | 2                        | 0.035 $\pm$ 0.021                         |
| Unilateral kist             | 2                        | 0.037 $\pm$ 0.025                         |
| Ektopik böbrek              | 1                        | 0.028 $\pm$ 0.000                         |

$P=0.3$

## 5. TARTIŞMA

Çocuklarda İYE üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülen enfeksiyondur. Bu enfeksiyonların doğru ve zamanında teşhis edilmesi, uygun tedavinin verilmesi; böbrek skarlaşması, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığı gibi uzun süreli komplikasyonların önlenmesi için önemlidir (1). İYE prevalansı ve insidansı; yaş, ırk / etnik köken, cinsiyet ve sünnet durumuna göre değişmektedir. Hispanik ve beyaz çocuklarda İYE siyahi çocuklardan daha sık görülmektedir. Sünnetin, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu veya posterior üretral kapakçıkları olan erkeklerde enfeksiyon olasılığını % 87 oranında azaltarak, İYE üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (41). İYE insidansı kızlarda 3-28/1000, erkeklerde ise 1.5-7/1000 olarak bildirilmektedir (1). Kızlarda İYE genellikle 5 yaşına kadar ortaya çıkar, süt çocukluğu ve tuvalet eğitimine denk gelen dönemde pik yapar. Erkeklerde İYE en sık ilk 1 yaş içinde görülür. İYE özellikle yaşamın 1.yılında sünnetsiz erkek çocuklarda daha sık görülür. Yaşamın ilk yılında erkek/kız oranı 2.8-5.4/1 iken, 1-2 yaşından sonra erkek kız oranı 1/10'a döner (2). Kız çocuklarının üretrasının kısa olması, üretranın anüse yakınlığı, tuvalet sonrası temizliğin doğru bir şekilde yapılamaması gibi çok sayıda faktör enfeksiyon riskini arttırmaktadır (2). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tekrarlayan İYE' li hastalarımızın % 91'i (71) kız, % 9'u (7) ise erkek çocuklardan oluşmaktaydı ve hastaların yaş ortalaması  $11.71 \pm 0.91$  yıl idi.

2 yaşın altındaki çocuklar İYE tanısı koymanın en zorlu olduğu yaş grubudur. Bu yaş grubunda yakınmalar genelde nonspesifiktir ve huzursuzluk, beslenme güçlüğü, sarılık, kusma ve ateşi içerir (41). Acil servislere başvuran 2 yaş altı çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunu düşündürecek şikayetler; yüksek ateş, geçirilmiş İYE öyküsü, idrar karakteristiğinin değişmesi (kötü koku veya hematüri), iştahsızlık, kusma, suprapubik bölgede distansiyon ve hassasiyettir (41). 2 yaşından büyük çocuklar semptomlarını daha iyi tanımlayabilir ve onları

idrar yoluna lokalize edebilir. Tuvalet eğitimli bir çocukta dizüri, sıkışma, idrar tutamama, karın ve yan ağrısı şikayetleri İYE tanısı olasılığını artırır (41). Çalışmamızda tekrarlayan İYE'li çocukların hastaneye ilk başvuru anındaki şikayetleri sırasıyla; dizüri (% 20.5), ateş (% 15.4),yan ağrısı (% 15.4), kötü kokulu idrar (% 14.1), enürezis (% 12.8),kusma (% 11.5), karın ağrısı (% 7.7) ve hematüri (% 2.6) şeklindeydi.

*Escherichia coli*, pediatrik idrar yolu enfeksiyonlarının % 80'inden fazlasında en sık görülen patojendir. *E.coli*'yi takip eden diğer mikroorganizmalar *enterobacteriaceae*, *proteus*, *klebsiella*, *staphylococcus* ve *streptococcus* türleridir (41). Çalışmamızda tekrarlayan İYE'nin etkeni olarak en sık *E.coli* (% 53.8) saptandı. *Klebsiella* (% 10.3), *proteus* (% 3.8), streptokok (% 3.8), stafilokok (% 2.6) saptanan diğer patojenlerdi. Hastaların % 25.6'sında idrar kültür üremesi saptanmadı.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) kılavuzu; ilk ateşli İYE sonrası 6 aylıktan küçük olan ve 6 aydan büyük olan atipik veya tekrarlayan İYE geçiren hastalara USG çekilmesini önermektedir. Amerikan Pediatri Akademisi rehberi de ilk ateşli İYE sonrası 2-24 aylık çocuklar için USG çekilmesini önermektedir (41). Yapılan çalışmalarda üriner sistem enfeksiyon geçiren çocuklarda değişen oranlarda, radyolojik olarak üriner anomali görüldüğü belirtilmektedir. Nelson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların % 25'inin USG'sinde patolojik bulgu saptanmıştır (42). Hoberman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada İYE'li çocukların %12'sinde ultrasonografide anormallik tespit edilmiştir (43).Çalışmamızda tekrarlayan İYE geçiren hastaların USG'sinde % 73.1 oranında üriner patoloji saptandı. Saptanan patolojiler görülme sıklığına göre; hidronefroz (% 30.8), unilateral atrofik böbrek (% 16.7), bifid pelvis (% 7.7), kristaloid (% 5.1), unilateral pelvikalektazi (%3.8), bilateral pelvikalektazi (% 2.6), nutcracker fenomeni (% 2.6), unilateral kist (% 2.6) ve ektopik böbrek (% 1.3) idi.

Vezikoüreteral reflü, ateşli İYE ile başvuran çocukların% 30-45'inde bulunur (4). VUR' lu hastalarda gelişen İYE genellikle piyelonefrit ile ilişkilidir, çünkü reflü enfekte idrarın mesane ve böbrek arasında doğrudan iletişimine neden olur, bu da sistitin akut piyelonefrite hızla ilerlemesine izin verir (4). Tekrarlayan İYE'de VUR ilişkili renal skarlaşma, böbrek parankiminde bakteriyel enfeksiyona sekonder gelişen akut inflamatuvar reaksiyonun bir sonucudur (4). Enflamasyon, sitokin salınımına aracılık eder, sonuç olarak fokal parankimal iskemi ve skar gelişir. Reflü yapan steril idrar böbrek fonksiyonuna zarar vermez, ancak yüksek dereceli VUR sıklıkla konjenital böbrek displazisi ile ilişkilidir ve böbrek parankimini etkileyebilir. Ateşli bir enfeksiyondan sonra böbrek hasarının derecesi, enfeksiyona verilen cevaba aracılık eden bakteriyel ve konakçı faktörlere bağlıdır (4). VUR'u olan çocuklarda, VUR bulunmayanlara göre piyelonefrit ve renal skar oluşumu daha olasıdır. VUR derecesi III veya daha yüksek olan çocuklarda, daha düşük VUR dereceli çocuklara göre skar gelişim olasılığı daha yüksektir. Renal kortikal anormallikler, daha önce İYE öyküsü olmasa bile VUR'lu çocuklarda daha yaygındır ve bu anormallikler yüksek dereceli VUR'da daha sık görülür (4). Antibiyotik profilaksisi VUR'lu hastalarda önceleri ilk tedavi seçeneği iken son çalışmalar bu tedavinin etkinliği konusunda şüpheye neden olmuştur. Devamlı antibiyotik profilaksisi uygulanarak İYE rekürrensini engellendiği ancak VUR nefropatisi sıklığının azaltılamadığını ileri süren çalışmalar vardır (36). Avrupa Üroloji Derneği tuvalet eğitimi kazanana kadar reflülü tüm çocuklara antibiyotik profilaksisi verilmesini önermektedir. Ülkemizde de VUR hala kronik böbrek hasarının en önemli nedeni olduğu için profilaksi önerilmektedir (32). Çalışmamızda tekrarlayan İYE' li hastaların % 48.7'sinde VUR saptanmıştır. Evre 1 VUR % 6.4, evre 2 VUR % 7.7, evre 3 VUR % 10.3, evre 4 VUR % 10.3, evre 5 VUR % 14.1 oranında görüldü. Çalışmamızda tekrarlayan İYE ile takipli hastalarımızın % 66.7'si, VUR'u bulunan hastaların ise % 92.1'i profilaksi almaktaydı.

DMSA sintigrafisi, kronik renal kortikal skarların saptanmasında konvansiyonel ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi ve intravenöz ürografiden daha etkin olduğu histopatolojik olarak kanıtlanmış oldukça duyarlı

ve güvenilir bir yöntemdir. Akut piyelonefrite bağlı oluşan böbrek doku kayıplarının (skar) saptanmasında oldukça sık olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak yüksek radyasyon riski en önemli dezavantajlarından biridir (Radyasyon dozu akciğer grafisinin 35 katıdır) (7). Çalışmamızda tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların DMSA sonucuna göre % 57.7'sinde skar vardı. Skarlı hastaların DMSA bulguları; unilateral atrofik böbrek % 34.6, unilateral skar % 14.1, bilateral skar % 7.7, bilateral atrofik böbrek % 1.3 şeklindeydi. Skar'ı olan 45 çocuğun 32'sinde (% 71) VUR da vardı. Renal skar'ı olmayan 33 çocuğun 6'sında (% 18.2) VUR saptandı.

Üriner sistemin konjenital anormallikleri (vezikoüreteral reflü, üreteropelvik darlık, atnalı- ektopik böbrek, üretral darlık, nörojen mesane, kistik böbrek), böbrek taşı, işeme disfonksiyonu ve hematüri görülen hastalarda üriner sistem enfeksiyonu eşlik edebilmektedir (41). Bu nedenle bu tanı ile takip edilen hastaların daha önce idrar yolu enfeksiyonu geçirip geçirmediikleri sorgulanmalı ve takipte de düzenli olarak tam idrar tetkiki ve gerektiğinde idrar kültürü yapılmalıdır (41). Çalışmamızda tekrarlayan İYE ile takip edilen hastalara eşlik eden hastalıklar; vezikoüreteral reflü (% 48.7), enürezis noktürna (% 9.0), enürezis diürna (% 5.1), nutcracker sendromu (% 1.3), anal atrezi (% 1.3), üreterosel (% 1.3) ve nörojen mesane (% 1.3) idi.

Renalaz, katekolamin oksidasyon sürecini katalize eden kofaktörler olan flavin adenin dinükleotid (FAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) varlığında katekolaminleri etkisiz hale getiren bir monoamin oksidazdır (8). Deneysel çalışmalarda, renal yetmezlikli farelerde serum renalaz konsantrasyonu düşük bulunmuştur ve ekzojen renalaz takviyesinin kan basıncını normalleştirdiği, miyokardiyal fibrozis, sol ventrikül hipertrofisi ve böbrek hasarını tersine çevirdiği gösterilmiştir (8). Literatürde insanlarda yapılan bazı çalışmalarda, serum renalaz konsantrasyonunun böbrek fonksiyonu ile negatif korelasyon gösterdiği ve en yüksek konsantrasyonun son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda bulunduğu gösterilmiştir. Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda serumdaki katekolamin ve sempatik aktivite artışının renalaz salınımını

arttırdığı bu nedenle serum renalaz seviyelerinin yüksek saptandığı düşünülmektedir (8). Bazı çalışmalarda ise, böbreğin dolaşımdaki renalazın ana kaynağı olması nedeniyle hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalarında renalaz kan seviyelerinin belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (38). Bu çalışmalarda, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma dopamin ve norepinefrin düzeylerinin ve sempatik tonusun sürekli olarak arttığı gösterilmiştir. Artan sempatik tonus, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu gibi kardiyovasküler komplikasyonların patogenezinde katkıda bulunabilir (38). Bu nedenle, daha düşük plazma renalaz düzeylerinin son dönem böbrek hastalarında gözlemlenen artmış sempatik tonusa yol açabileceği ve renalaz uygulamasının kardiyovasküler komplikasyonların insidansını azaltabileceği ve hastanın sağkalımını arttırabileceğine ihtimal verilmiştir (38).

İlerleyici interstisyel fibrozis hemen hemen tüm kronik böbrek hastalığı formlarının temel patolojik özelliğidir. Mevcut tedavilerin sınırlı etkinliği nedeniyle, hastalığın ilerlemesini önlemek için renal fibrozisin oluşumunu engelleyebilecek yeni ajanların araştırılması gerekmektedir (9). Yapılan çalışmalar renalazın plazma membran reseptörü ile etkileşerek sitoprotektif etkiler sergilediğini göstermektedir. Renalazın renal tübüler epitel hücreleri tarafından salgılandığı ve dolaşımdaki renalaz düzeyinin böbrek boyutları ve böbrek fonksiyonunuyla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Renalazın epitelyal hücrelerin transformasyonunu ve böbrek parankimindeki interstisyel matriks bileşenlerinin aşırı üretimini önlediği gösterilmiştir (9). Renalazın, antifibrotik etkilerini ERK1 / 2 (ekstrasellüler düzenlenen protein kinaz 1/2) sinyal yolunun antagonizması aracılığıyla gerçekleştirdiği ve bunun da hücre dışı matriks üretimini azalttığı, tubulointerstisyel lezyonları iyileştirdiği bildirilmektedir (9). Bu veriler, renalazın renal fibrozis için potansiyel yeni bir baskılayıcı olarak davrandığını göstermektedir. Bu nedenle, ekzojen renalaz verilmesi kronik böbrek hastalığı gelişimini yavaşlatmak veya durdurmak için umut verici bir strateji olabilir (9). Yin J ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, renalazın subtotal nefrektomi yapılan farelerde hipertansiyon, böbrek hasarı ve kalp remodelingini azalttığını göstermişlerdir. Böbrek kökenli bir enzim olan renalazın

sistemik olarak verilmesinin, renal ve kardiyak fibrozu azalttığını, böbrek fonksiyonunu iyileştirdiğini, anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkileri ve ERK yolunun inhibisyonu ile renal ablasyondan 6 hafta sonra kardiyak remodelingi önlediğini göstermişlerdir (44).

Deney farelerinde yapılan bir çalışmada, iskemik akut böbrek hasarı (ABH) olan farelerde renalaz eksikliği olduğu gösterilmiştir (40). Farelerde iskemik ABH sonrasında böbrek ve plazma renalaz düzeyinin azaldığı saptanmıştır ve bu nedenle iskemik ABH'nın erken tespitinde renalazın sensitif bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Fareler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada da rekombinant insan renalaz enziminin verilmesinin apoptoz, nekroz ve inflamasyonu engelleyerek iskemik ABH'yı da önlediği gösterilmiştir (40).

Renal iskemik reperfüzyon hasarı yaratılan farelerde de, serum renalaz düzeyleri azalmaktadır. Bu hastalara rekombinant insan renalaz enzimi verildiğinde plazma katekolamin düzeylerinde azalma olduğu ve böylece iskemik böbrek hasarının da gerilediği gösterilmiş, bu bulgular doğrultusunda ABH'yı önlemede ve ABH'nın tedavisinde renalazın kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmalarla renalazın reperfüzyon hasarına ve ciddi renal iskemiyeye karşı da koruyucu olduğu gösterilmiştir (40).

Yapılan çalışmalar sonucunda; renalazın renal tübüler nekrozu, apoptozu ve inflamasyonu azalttığı için böbrek yetmezliğinin izleminde tanı ve tedavi açısından bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (40).

Literatürde renalazın idrar yolu enfeksiyonuyla ve tekrarlayan İYE sonrası gelişen skar ile ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda renalazın renal tübüler epitel hücreleri tarafından salgılandığı ve dolaşımdaki renalaz düzeyinin böbrek boyutları ve böbrek fonksiyonuyla yakından ilişkili olduğu düşünülmüştür. Renalazın böbrek parankimindeki interstisyel matriks bileşenlerinin aşırı üretimini ve fibrozisi önlediği gösterilmiştir (9). Çalışmamızda bu bulgular doğrultusunda renalazın, tekrarlayan İYE sonrası gelişen skarın tespit edilmesini öngörebilirliğini

araştırdık. Çalışmamızda tekrarlayan İYE ile takip edilen hastalar ile sağlam çocukların renalaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Hastaların renalaz ortalaması sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Renalaz düzeyinin skarlı böbreklerde daha yüksek olduğunu ve özellikle renal atrofi varlığında belirgin derecede yükseldiğini gözledik. DMSA’da unilateral ya da bilateral renal atrofiden bahsedilen hastaların renalaz düzeyinin tüm hastalardan daha yüksek olduğu dikkati çekmekteydi. Ancak renalaz düzeyinin VUR ile ilişkisi yoktu. Bu bulgular renalazın fibrozis ile ilişkili olduğunu ve fibrozisin patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Renalaz düzeyinin cinsiyet ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı saptandı. Ancak literatürde cinsiyete göre renalaz düzeyinde farklılık olabileceğinden bahseden yayınlar vardı. Özellikle kızlarda renalaz düzeyi daha düşük bulunmuştur (45,46). Çalışmamızda renalaz düzeyi ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamasının nedeni, çalışma ve kontrol gruplarımızdaki erkek sayısının kız cinsiyete göre az olmasından kaynaklı olabilir. Bu nedenle iki parametre arasındaki ilişkinin ortaya konulması için daha büyük gruplar arasında yapılacak karşılaştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışma sonuçlarımız, renalazın tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu hastaların takibinde ve skarın öngörülmesinde kullanılmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Skarlı ve atrofik böbreklerde renalazın yüksek olması, patogeneizde önemli bir rolü olabileceğini telkin etmektedir. Renalazın patogenezdeki rolünü açıklığa kavuşturacak ve ekzojen renalaz desteğinin renal atrofiyi ve skar oluşumunu engelleyip engellemeyeceğini gösterecek deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız renal skar ve renalaz arasındaki ilişkinin çalışıldığı ilk çalışma olup, deneysel çalışmalara yeni bir ışık tutmuştur.

Bu çalışma renalazın renal fibrozisin oluşumunda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Renalazın klinik olarak kullanılabileceğini, özellikle iskemik ABH’dan korunmak için hastalara ekzojen renalaz verilebileceğini savunan yayınlar vardır (40). Renal skar oluşumundaki rolünün açıklığa kavuşması, bu hastalarda da fibrozisi ve skar dokusu gelişimini engellemek için renalaz

kullanımının gündeme gelip gelemeyeceği yanıtlanmayı bekleyen sorulardır. Çocuklarda görölen kronik böbrek hastalığının hala en önemli nedeni VUR nefropatisidir. Renal skar oluşumunu engelleyebilecek ajanların klinik anlamda çok önemli faydalar doğuracağı aşıkardır.



## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya Temmuz 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi çocuk nefroloji polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasındaki 78 tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile takipli hasta (7 erkek, 71 kız) ile verilerin karşılaştırılması ve sonuçların güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi için 20 sağlıklı çocuk (3 erkek, 17 kız) alındı. Sağlıklı çocukların yaş ortalaması  $12.35 \pm 1.83$  yıl idi. Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların yaş ortalaması  $11.71 \pm 0.91$  yıl idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı. ( $p=0.39$ ) ( $p=0.68$ ).
2. Hastaların başvuru şikayetleri; dizüri (% 20.5), ateş (% 15.4), yan ağrısı (% 15.4), kötü kokulu idrar (% 14.1), enürezis (% 12.8), kusma (% 11.5), karın ağrısı (% 7.7), hematüri (% 2.6) oranında saptandı.
3. Fizik muayene bulguları; suprapubik hassasiyet (% 32.1), ateş (% 25.6), kostovertebral açığı hassasiyeti (% 23.1), normal bulgular (% 19.2) şeklinde saptandı.
4. İdrar kültür üremesinde en sık etken E. Coli (% 53.8) olarak saptandı. Diğer patojenler klebsiella (% 10.3), proteus (% 3.8), streptokok (% 3.8), stafilokok (% 2.6) oranında saptandı.
5. Tekrarlayan İYE ile takip edilen hastaların % 66.7'si profilaksi altındaydı, % 33.3'ü profilaksi almıyordu.
6. Hastaların USG bulguları; hidronefroz (% 30.8), normal (% 26.9), unilateral atrofik böbrek (% 16.7), bifid pelvis (% 7.7), kristaloid (% 5.1), unilateral

pelvikaliektazi (% 3.8), bilateral pelvikaliektazi (% 2.6), nutcracker fenomeni (% 2.6), unilateral kist (% 2.6), ektopik böbrek (% 1.3) şeklinde saptandı.

7. Hastaların % 48.7'sinde VUR saptandı. Evre 1 VUR % 6.4, evre 2 VUR % 7.7, evre 3 VUR % 10.3, evre 4 VUR % 10.3, evre 5 VUR % 14.1 oranında görüldü.
8. Hastaların DMSA bulguları; normal (% 42.3), unilateral atrofik böbrek (% 34.6), unilateral skar (% 14.1), bilateral skar (% 7.7), bilateral atrofik böbrek (% 1.3) oranında saptandı.
9. Tekrarlayan İYE'ye eşlik eden hastalıklar; VUR (% 48.7), enürezis noktürna (% 9.0), enürezis diürna (% 5.1), nutcracker sendromu (% 1.3), anal atrezi (% 1.3), üreterosel (% 1.3), nörojen mesane (% 1.3) olarak bulundu.
10. Hemoglobulin, beyaz küre, trombosit, üre ve kreatinin verileri için ilk vizit ve son vizit sonuçlarının ortalamalarına bakılmıştır.
11. Çalışmadaki skar'ı olan 45 çocuğun 32'sinde (% 71) VUR da vardı, 13'ünde (% 29) VUR yoktu. Skar'ı olmayan 33 çocuğun 6'sında (% 18.2) VUR vardı, 27'sinde (% 81.8) yoktu.
12. Çalışma grubundaki 78 çocuğun renalaz ortalaması  $0.025 \pm 0.002$  iken, Kontrol grubundaki 20 çocuğun renalaz ortalaması  $0.017 \pm 0.004$ 'dür. Gruplar arasında renalaz ortalamaları olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p=0.014$ ).
13. Skarlı tekrarlayan İYE ile takipli 45 çocuğun renalaz ortalaması  $0.028 \pm 0.031$  iken skarsız tekrarlayan İYE ile takipli 33 çocuğun renalaz ortalaması  $0.020 \pm 0.004$ 'tür. Skar olup olmamasına göre renalaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p=0.005$ ).

14. Skarıolan 45 çocuğuniçinde VUR'u olan 32 çocuğun renalaz ortalaması  $0.029\pm0.003$  iken, VUR'u olmayan 13 çocuğun renalaz ortalaması  $0.027\pm0.005$ 'tir. Skarı olan çocukların VUR'u olup olmamasına göre renalaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı saptandı ( $p=0.688$ ).
15. DMSA bulgularına göre renalaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. DMSA bulgularına göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulunduğu için grupların kendi içinde ayrı ayrı karşılaştırmaları yapıp farkın nerden geldiği araştırıldı. Tekli tekli yapılan grup karşılaştırmaları sonucu gruplar arasındaki anlamlı farkın DMSA bulguları normal olan grup ile unilateral atrofik böbrek grubu arasındaki ortalama farkından kaynaklandığı anlaşıldı ( $p=0.021$ ).
16. Bilateral atrofik böbrek grubunun renalaz ortalaması diğer gruplara göre belirgin yüksek olduğu için, bilateral atrofik böbrek grubu çıkarılarak yapılan grup karşılaştırmasında da unilateral atrofisi olan hastaların renalaz düzeyi diğer hastalardan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.016$ ).
17. VUR'u olan 38 çocuğun renalaz ortalaması  $0.027\pm0.003$  iken VUR'u olmayan 40 çocuğun renalaz ortalaması  $0.023\pm0.004$ 'tür. Vezikoüreteral reflünün, derecesinden bağımsız olarak renalaz düzeyini etkilemediği görüldü ( $p=0.151$ ).
18. VUR derecesi ile de renalaz düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.51$ ).
19. Renalaz düzeyinin cinsiyet ve USG bulguları ile de anlamlı istatistiksel ilişkisi bulunmadı. ( $p=0.83$ )( $p=0.3$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infections. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P eds, *Pediatric Nephrology Sixth Edition*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2009; 6: 1299-1310.
2. Elder J.S. Urinary tract infections. In: Kliegman R.M, Stanton B.F, Schor N.F, St. Geme J.W, Behrman R.E eds, *Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition*, Elsevier Saunders, Philadelphia 2016; 24: 1829-1838.
3. Lamber H, Urinary tract infection in infancy and childhood. In: Turner N, Goldsmith D, Winerals CG, Lameire N, Remuzzi G eds *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, University Press 2015; 2: 1261–1275.
4. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Vesicoureteral reflux and renal scarring. *Pediatric Nephrology Sixth edition*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2009:1311-1336.
5. Craig JG, Irwig LM, Knight JF. Does treatment of vesicoureteral reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics* 2000; 105: 1236-1240.
6. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 549-552.
7. Piepsz A. Radionuclide studies in pediatric nephro-urology. *Eur J Radiol* 2002; 43: 146–153.

8. Skrzypczyk P, Przychodzien J, Mizerska-Wasiak M, Kuzma-Mroczkowska E, Okarska-Napierala M, Gorska E, Stelmaszczyk-Emmel A, Demkow U. Renalase in Children with Glomerular Kidney Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1021: 81-92.
9. Wu Y, Wang L, Deng D, Zhang Q, Liu W. Renalase Protects Against Renal Fibrosis by Inhibiting the Activation of the ERK Signaling Pathways. *Int J Mol Sci.*2017; 18: 855.
10. Mori R, Lakhanpaul M, Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007; 335: 395–397
11. Sung J, Skoog S. Surgical management of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 551-561.
12. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *Lancet.* 2015; 38: 371-379.
13. Neyzi O, Ertuğrul T. Üriner sistem enfeksiyonları. *Pediatrici* (4. baskı), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2009; 18: 1203–1221.
14. Rubin RH, Cotran RS, Tolckoff-Rubin N. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM ed. *The Kidney* 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company 1996; 2: 1597-1654.

15. Hansen MH, Wang BY, Afzal N, Boineau FG, et al. Effect of urinary tract infection on ureteropelvic junction obstruction in a rat model. *Urology* 2003; 61: 858–863.
16. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer J. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 1153–1164.
17. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P eds, *Pediatric Nephrology Sixth Edition*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2009; 1091–1112.
18. Mclellan L, Hunstad D. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med* 2016; 22: 946–957.
19. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP eds *Clinical Pediatric Nephrology*, Informa UK Ltd 2007; 2: 553–572.
20. Ataei N, Madani A, Esfahani ST, Kejbafzadeh A, Ghaderi O, Jalili S, Sharafi B. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1127-1131.
21. Graham JC, Galloway A. The laboratory diagnosis of urinary tract infection. *J Clin Pathol* 2001; 54: 911–919.
22. Layton KL. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin in Fam Prac* 2003; 5: 9–16.

23. Karacan C, Erkek N, Şenel S, Gündüz S, Çatlı G. Evaluation of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in children. *Med Princ Prac* 2010; 19: 188–191.
24. Stein R, Doğan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015; 67: 546-558.
25. Zieger B. Imaging in urinary tract infections in childhood. *Radiologe*. 2016; 56: 997-1012.
26. Roberts KB. Revised AAP Guideline on UTI in febrile infants and young children. *Am Fam Physician* 2012; 86: 940-946.
27. Riccabona M. Imaging in childhood urinary tract infection. *Radiol Med* 2016; 121: 391-401.
28. Frimberger D, Bauer SB, Cain MP, Greenfield SP, Kirsch AJ, Ramji F, Mercado-Deane MG, Cooper CS. Establishing a standard protocol for the voiding cystourethrography. *J Pediatr Urol* 2016; 12: 361-366
29. Piepsz A, Ham HR. Pediatric applications of renal nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 16-35.
30. Roupakias S, Sinopidis X, Tsikopoulos G, Spyridakis I, Karatza A. Dimercaptosuccinic acid scan challenges in childhood urinary tract

infection, vesicoureteral reflux and renal scarring investigation and management. *Minerva Urol Nefrol.* 2017; 69: 144-152.

31. Ritchie G, Wilkinson AG, Prescott RJ. Comparison of differential renal function using technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (MAG3) and technetium 99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) renography in a pediatric population. *Pediatr Radiol.* 2008; 38: 857-862.
32. Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging- comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017; 13: 567-573.
33. Gershon A, Hotez P, Katz S. Urinary tract infections. In: Krugman's infectious diseases of children eleventh edition. Mosby Philadelphia 2006: 769-782.
34. Straub J, Apfelbeck M, Karl A, Khoder W, Lellig K, Tritschler S, Stief C, Riccabona M. Vesico-ureteral reflux: Diagnosis and treatment recommendations. *Urologe A.* 2016; 55: 27-34.
35. Gargollo PC, Diamond DA. Therapy Insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 551-563.
36. Mathews R, Carpenter M, Chesney R, Hoberman A, Keren R, Mattoo T, et al. Controversies in the management of vesicoureteral reflux: the rationale for the RIVUR study. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 336-341.

37. Hajiyeve P, Burgu B. Contemporary Management of Vesicoureteral Reflux. Eur Urol Focus. 2017; 3: 181-188.
38. Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. J Clin Invest 2005; 115: 1275–1280.
39. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Gala K, Sobol M, Paczek L. Exercise differentially regulates renalase expression in skeletal muscle and kidney. Tohoku J. Exp. Med. 2013; 231: 321-329.
40. Lee HT, Kim JY, Kim M, Wang P, Tang L, et al. Renalase protects against ischemic AKI. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 445–455.
41. Copp H, Schmidt B, Work up of pediatric urinary tract infection. Urol Clin North Am. 2015; 42: 519–526.
42. Nelson C, Johnson E, Logvinenko T, Chow J. Ultrasound as a Screening Test for Genitourinary Anomalies in Children With UTI. Pediatrics. 2014; 133: 394–403.
43. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med 2003; 348: 195-202.
44. Yin J, Lu Z, Wang F, Jiang Z, Lu L, Miao N, Wang N. Renalase attenuates hypertension, renal injury and cardiac remodelling in rats with subtotal nephrectomy. J Cell Mol Med. 2016; 20: 1106-1117.

45. Wybraniec MT, Bozentowicz-Wikarek M, Chudek J, Mizia K. Urinary renalase concentration in patients with preserved kidney function undergoing coronary angiography. *Nephrology* 2018; 23: 133-138.
46. Zbroch E, Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Renalase, a novel enzyme involved in blood pressure regulation, is related to kidney function but not to blood pressure in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35: 395-399.

## EKLER

### Ek 1:BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

#### LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi Prof. Dr.Umut Selda Bayrakçı tarafından yürütülen “Renal Skar Gelişen Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonlu Hastalarda Renalaz Düzeyinin Değerlendirilmesi” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

#### 1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Amacı: Bu çalışmada renalskar gelişen tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda, renal hasarlanma ile renalaz arasındaki ilişkinin ve renalazın erken böbrek hasarı belirtici olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır
- b. Araştırmanın İçeriği: Bu çalışmada renal skar gelişen ve gelişmeyen tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlu hastalardan 2 cc serum örneği toplanarak renalaz düzeyi çalışılacaktır.

Araştırmanın Nedeni: ☐Bilimsel araştırma ☒Tez çalışması

- c. Araştırmanın Öngörülen Süresi: Temmuz 2017-Haziran 2018
- d. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı:80
- e. Araştırmanın Yapılacağı Yer :Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji  
Eğitim Araştırma Hastanesi

## 2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-

Soyadı:.....  
.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-

Soyadı:.....  
.....

İmzası:

***Not:*** Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.