

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

**ULTRASONOGRAFİ (USG) BULGUSU
NORMAL, DİMERKAPTOSÜKSİNİKASİT
(DMSA Tc99m) SİNTİGRAFİ BULGUSU
PATOLOJİK OLAN ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARIN UZUN
DÖNEM PROGNOZU**

DR. MEHMET PEKTANÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2020

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

**ULTRASONOGRAFİ (USG) BULGUSU
NORMAL, DİMERKAPTOSÜKSİNİKASİT
(DMSA Tc99m) SİNTİGRAFI BULGUSU
PATOLOJİK OLAN ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARIN UZUN
DÖNEM PROGNOZU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET PEKTANÇ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Salih Kavukçu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesini aktaran ve destek olan tez danışmanım Dr. Salih Kavukçu'ya;

Tez çalışmalarım sırasında destek olan Dr. Alper Soylu, Dr. Meral Torun Bayram ve Dr. Gizem Yıldız'a;

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübesinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Dr. Murat Duman'a teşekkür ederim.

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, uzmanlarına, araştırma görevlilerine, sağlık çalışanlarına;

Dr. Mehmet Pektanç

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
TABLO LİSTESİ.....	5
ŞEKİL LİSTESİ.....	6
SİMGE VE KISALTMALAR	8
ÖZET	9
ABSTRACT.....	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	15
1.1. Böbrek USG:	16
1.2. VCUG:	17
1.3. DMSA (Dimerkaptosüksinik asit Sintigrafisi):	17
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1.Tanımlar	18
2.2.Epidemiyoloji:	19
2.3.Patogenez:	20
2.4.Klinik:	24
2.4.1.Akut piyelonefrit:.....	24
2.4.2.Akut sistit veya alt idrar yolu enfeksiyonu:	24
2.4.3.Asemptomatik bakteriüri:	25
2.5.Tanı ve Görüntüleme:	25
2.5.1.Böbrek Ultrasonografisi:.....	29
2.5.2.Voiding sistoüretrogram (VCUG):	30
2.5.3.Dimerkaptosüksinik asit Sintigrafisi (DMSA).....	30
2.6.Tedavi:	32
3.MATERYAL VE METOD.....	35
4.BULGULAR.....	38
4.1. Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Değerlendirilmesi	39
4.2. Grup 3 ve Grup 4 Hastaların Değerlendirilmesi	42
5.TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR.....	54
KAYNAKLAR.....	56
EK 1: Etik Kurulu Onayı - 1	61
EK- 2: Etik Kurulu Onayı – 2	62



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İYE'nin Cinsiyet Ve Yaş Gruplarına Göre Sıklık Oranları [15] 20

Tablo 2: İdrar Yolu Enfeksiyonunun Risk Faktörleri [28]..... 22

Tablo 3: İdrar analiz yöntemlerinin tek başlarına ve birlikte sensitivite ve spesifiteleri [34].....	27
Tablo 4: İdrar kültürü ile İYE tanısının konulması.....	29
Tablo 5: İlk DMSA sonucuna göre sürekli değişkenler.....	40
Tablo 6: İlk DMSA sonucuna göre sürekli olmayan değişkenler.....	41
Tablo 7: İdrar kültür sonuçlarının ilk DMSA sonuçlarına göre dağılımı.....	42
Tablo 8: Kontrol DMSA sonucuna göre sürekli değişkenler.....	43
Tablo 9: Kontrol DMSA sonucuna göre sürekli olmayan değişkenler.....	44
Tablo 10:Grup 1 ve 2'deki 2 yaş altındaki hastalarda VUR sıklığının karşılaştırılması	45



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Akut piyelonefritin patofizyolojisi [32].....	25
--	----

Şekil 2: Vezikoüreteral reflünün Uluslararası sınıflandırması. [45]	30
Şekil 3: DMSA böbrek sintigrafi örneği. Bilateral akut piyelonefriti ve renal skarı gösteren fotopenik alanlar. (LPO, sol posterior obliq; RPO, sağ posterior obliq) [48]	31
Şekil 4: Veri toplanması esnasında uyulması planlanan yol.....	37
Şekil 5: Hastaların DMSA sintigrafi sonuçlarına göre yaş dağılımı.....	38



SİMGE VE KISALTMALAR

AAP:	Amerikan Pediatri Akademisi
ABÜ:	Aseptomatik Bakteriüri
APN:	Akut Piyelonefrit
CRP:	C Reaktif Protein
CXCR1:	C-X-C Motif Kemokin Reseptör 1
DMSA:	Dimerkaptosüksinik asit
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
IL:	İnterlökin
IRF3:	İnterferon Düzenleyici Faktör 3
IRS:	Uluslararası Reflü Çalışması
İYE:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
LE:	Lökosit Esteraz
NICE:	Ulusal Sağlık ve Koruyucu Bakım Enstitüsü
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RBC:	Kırmızı Kan Hücresi
SNP:	Tekli Nükleotid Polimorfizm
SPA:	Suprapubik Aspirasyon
TAK:	Temiz Aralıklı Kataterizasyon
TLR:	Toll-Like Reseptör
TMP-SMX:	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
USG:	Ultrasonografi
VCUG:	Voiding Sistoüretrografi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VUR:	Vezikoüreteral Reflü
WBC:	Beyaz Kan Hücresi

ÖZET

ULTRASONOGRAFİ (USG) BULGUSU NORMAL, DİMERKAPTOSÜKSİNİKASİT (DMSA Tc99m) SİNTİGRAFİ BULGUSU PATOLOJİK OLAN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARIN UZUN DÖNEM PROGNOZU

Dr. Mehmet Pektanç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) renal skar oluşumuna ve buna ilişkin komplikasyonlara neden olabilir. Renal skarı göstermek için altın standart dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisidir. Ancak DMSA sintigrafisi invazif bir işlemdir ve hastayı radyasyona maruz bırakır. İYE nedeni ile izlenen hastalarda üriner sistem ultrasonografisi (USG) patolojik ise voiding sistoüretrografi (VCUG) ve DMSA sintigrafisi ile ileri değerlendirme önerilir. Ancak, USG normal olanlarda da DMSA sintigrafisi patolojik olabilir. Bu çalışmada, İYE tanısı ile izlenen hastalar arasından üriner sistem USG normal olup DMSA sintigrafisi normal veya patolojik olanlar arasında demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar ve VCUG bulguları bakımından fark olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Çocuk Nefrolojisi Bölümünde 2009-2019 yılları arasında İYE tanısı alarak izlenen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Üriner sistem USG'si normal olan ve en az bir DMSA sintigrafisi yapılanlar çalışmaya alındı. Olgular ilk DMSA sintigrafisi normal ve patolojik olanlar şeklinde gruplandırıldı. Her iki grup yaş, cinsiyet, başvuru anındaki ateş, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı, kan üre azotu (blood urea nitrogen: BUN), serum kreatinini, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), beyaz küre, tam idrar analizi, idrar kültürü, vezikoüreteral reflü (VUR), koruyucu antibiyotik tedavisi ve cerrahi girişim gereksinimi yönünden karşılaştırıldı. Daha sonra, ilk DMSA sintigrafisi patolojik olan olgular kontrol DMSA sintigrafisi normal ve patolojik olanlar şeklinde gruplandırılarak aynı parametreler yönünden karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında gruptaki olgu sayısına göre t-testi ($n \geq 30$) ve

Mann Whitney U testi ($n < 30$), sürekli olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Anlamlı değişkenler, bağımlılığı test etmek için, lojistik regresyon analizi ile topluca incelendi. Anlamlı sürekli değişkenlerin doğruluğunu değerlendirmek için ROC analizi uygulandı.

Bulgular: Hedeflenen kriterlere uyan 147 hastaya ulaşıldı [122 (%83) kız, 25 (%17) erkek; ortalama yaş 61.7 ± 46.6 ay (1-203)]. Olguların hepsinde serum kreatinin ve BUN değerleri normal sınırlarda idi. İlk DMSA sintigrafisi patolojik olanların ($n=58$) normal olanlara ($n=89$) göre ortalama yaşı daha büyük (72.0 ± 46.7 vs 55.0 ± 45.6 ay, $p=0.030$); BUN (11.4 ± 3.7 vs 9.7 ± 3.4 mg/dL, $p=0.005$), kreatinin (0.43 ± 0.14 vs 0.38 ± 0.12 mg/dL, $p=0.013$) ve ESH (28 ± 13 vs 16 ± 14 mm/saat, $p=0.025$) düzeyleri daha yüksek idi. CRP ise daha yüksek olmakla birlikte fark anlamlı değildi (35.8 ± 53.0 vs 20.0 ± 47.0 mg/L, $p=0.067$). Bununla birlikte, CRP düzeyi yüksek (>5 mg/L) olanların oranı bu grupta fazla idi ($31/55$ vs $31/85$, $p=0.021$; OR 2.25). VUR sıklığı da patolojik DMSA sintigrafisi olan grupta daha yüksek idi ($29/49$ vs $19/50$, $p=0.035$; OR 2.36). Lojistik regresyon analizi ile VUR varlığı patolojik DMSA'yı öngörmede en güçlü etken olarak belirlendi. Koruyucu antibiyotik tedavisi ($52/58$ vs $67/89$, $p=0.030$) ve antireflü cerrahi gereksinimi ($20/58$ vs $13/89$, $p=0.005$) DMSA sintigrafisi patolojik olan grupta daha yüksek idi.

İlk DMSA sintigrafisi patolojik olup kontrol DMSA sintigrafisi yapılan olgular iki gruba ayrıldı: Kontrol sintigrafisi patolojik kalanlar ($n=30$) ve normale dönenler ($n=9$). Bu iki grup da aynı değişkenler için karşılaştırıldı. Sintigrafisi patolojik kalanların VKİ SDS daha düşük (-0.29 ± 1.60 vs 0.86 ± 1.24 , $p=0.033$), idrar dansitesi daha düşük (1013 ± 6 vs 1018 ± 5 , $p=0.025$) ve CRP düzeyi daha yüksek (37.4 ± 42.4 vs 14.0 ± 34.2 mg/L, $p=0.027$) bulundu. CRP düzeyi yüksek (>5 mg/L) olanların oranı bu grupta fazla idi ($21/28$ vs $2/9$, $p=0.005$; OR 10.5). ROC analizi ile CRP 5.2 mg/dL eşik değeri olarak belirlendi (Sensitivite %75.0, spesifite %77.8).

2 yaş altındaki 46 hastadan VSUG yapılan 30 olgunun 19'unda (%63) VUR saptandı. Bunlardan 6'sında (%32) DMSA patolojik iken VUR saptanmayan 11 (%37) olgunun sadece 1 tanesinde (%9) DMSA patolojik idi.

Yorum: İYE nedeni ile başvuran ve üriner sistem USG'si normal olan çocuklarda CRP yüksekliği ve VUR varlığı DMSA sintigrafisinde patolojik bulgu saptanması olasılığını arttırmaktadır. CRP yüksekliği olanlarda persistan sintigrafik patoloji riski 10.5 kat artmaktadır. Bu bulgular, İYE tanısı konulan hastalarda üriner sistem USG normal olsa bile, CRP yüksek ise izlemde DMSA sintigrafisi istenmesinin uygun olacağını düşündürmektedir. Öte yandan, üriner sistem USG normal olan iki yaş altındaki çocukların yaklaşık üçte ikisinde VUR mevcut olup, bunların üçte birinde de DMSA patolojiktir. Bu bulgu, Amerikan Pediatri Akademisinin 2-24 ay arasındaki çocuklarda USG normal ise ek tetkike gerek yoktur şeklindeki tavsiyesi ile çelişmektedir.

Anahtar Kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi, ultrasonografi, vezikoüreteral reflü

ABSTRACT

LONG TERM PROGNOSIS OF CHILDREN WITH URINARY TRACT INFECTION HAVING NORMAL URINARY SYSTEM ULTRASONOGRAPHY AND PATHOLOGIC DMSA SCINTIGRAPHY FINDINGS

Mehmet Pektanç, MD

Dokuz Eylul University Medical Faculty, Department of Pediatrics

Aim: Urinary tract infections (UTI) might lead to renal scar formation and related complications. Dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy is the gold standard for demonstration of renal scarring. However, DMSA scintigraphy is an invasive procedure and exposes children to radiation hazard. Children with UTI and abnormal urinary system USG are recommended to be evaluated by voiding cystourethrography (VCUG) and DMSA scintigraphy. Yet, children with normal urinary system by USG might still have abnormal DMSA scans. We aimed to compare the demographic, clinical, laboratory and VCUG findings of children with UTIs, normal USG and normal DMSA scan with those having normal USG but abnormal DMSA scan.

Patients and Methods: Hospital files of children presenting to Dokuz Eylül University Medical Faculty Pediatric Nephrology Department due to UTI during the years 2009-2019 were evaluated retrospectively. Those with normal urinary system USG and evaluated by at least one DMSA scan were enrolled in the study. Patients were grouped as those having normal or pathologic DMSA scan according to the first DMSA scintigraphy results. Both groups were compared for age, gender, fever at presentation, body mass index (BMI), blood pressure, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), white blood cell count, urinalysis, urine culture, vesicoureteral reflux (VUR), prophylactic antibiotic treatment and surgery requirement. In addition, patients with pathologic initial DMSA scans who were evaluated by a second DMSA scintigraphy were grouped as those with resolved or persistent pathologic DMSA findings. These groups were also compared for the same parameters. Statistical analyses of

continuous variables were performed by student-t test and Mann Whitney U test with respect to case numbers in each group as ≥ 30 or < 30 , respectively. Univariate analyses was performed using the odds ratio (OR) and chi-square test to evaluate the association between binary clinical and laboratory findings and pathological DMSA scan. To evaluate the accuracy of significant continuous predictive variables, we used the area under the receiver operation characteristic curve (ROC area).

Results: There were 147 patients [122 (83%) female 25 (17%) male; mean age 61.7 ± 46.6 months (1-203)] fulfilling the inclusion criteria. Serum creatinine and BUN levels were within normal limits in all patients. Patients with pathologic initial DMSA scan (n=58) were older (72.0 ± 46.7 vs 55.0 ± 45.6 months, $p=0.030$), had higher BUN (11.4 ± 3.7 vs 9.7 ± 3.4 mg/dL, $p=0.005$), creatinine (0.43 ± 0.14 vs 0.38 ± 0.12 mg/dL, $p=0.013$) and ESR (28 ± 13 vs 16 ± 14 mm/h, $p=0.025$) compared to those with normal initial DMSA scans (n=89). CRP was also higher in pathologic DMSA group, but the difference was not significant (35.8 ± 53.0 vs 20.0 ± 47.0 mg/L, $p=0.067$). However, the rate of increased CRP (>5 mg/L) was higher in this group ($31/55$ vs $31/85$, $p=0.021$; OR 2.25). VUR frequency was also higher in those children with pathologic DMSA scan ($29/49$ vs $19/50$, $p=0.035$; OR 2.36). Presence of VUR was determined to be the most significant parameter predicting pathological DMSA scan by logistic regression analysis. Prophylactic antibiotic treatment ($52/58$ vs $67/89$, $p=0.030$) and antireflux surgery requirement ($20/58$ vs $13/89$, $p=0.005$) were higher in patients with pathologic DMA scan.

Patients with persistent pathological findings in the control DMA scan (n=30) had lower BMI SDS (-0.29 ± 1.60 vs 0.86 ± 1.24 , $p=0.033$), lower urine specific gravity (1013 ± 6 vs 1018 ± 5 , $p=0.025$) and higher CRP levels (37.4 ± 42.4 vs 14.0 ± 34.2 mg/L, $p=0.027$) compared to those with resolved findings (n=9). The rate of patients with increased CRP (>5 mg/L) was higher in this group ($21/28$ vs $2/9$, $p=0.005$; OR 10.5). Cut-off level of CRP for predicting persistent pathological DMSA findings was determined to be 5.2 mg/L by ROC analysis (sensitivity 75.0%, specificity 77.8%).

VCUG was performed in 30 out of 46 children under 2 years of age and 19 of them (63%) had VUR. While DMSA scan was pathologic in 6 (32%) of those with VUR, only 1 of 11 (9%) children without VUR had pathological DMSA scan.

Conclusion: High CRP and presence of VUR increase the probability of pathologic DMSA scan findings in children presenting with UTI and normal urinary system USG. Persistent scintigraphic pathology probability increases 10.5 times in those with increased CRP. These data indicate that ordering DMSA scintigraphy during follow up of children with UTI despite normal urinary system USG is feasible if CRP level is increased at presentation. On the other hand, two thirds of children under 2 years of age with normal urinary system USG had VUR and one third of these children has pathologic DMSA scan. This finding contradicts the American Academy of Pediatrics's suggestion that "if urinary system ultrasonography is normal in children under 2 years of age with UTI, no additional examination is required."

Key words: Children, Dimercaptosuccinic acid scintigraphy, ultrasonography, urinary tract infection, vesicoureteral reflux

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), çocukluk çağının sık ve önemli klinik bir problemidir. Genel prevalansı çocuklukta %2 ile %8 arasındadır. İdrar yolu enfeksiyonu, ateş, karın ağrısı, sırt ağrısı veya kostofrenik ağrı, halsizlik, bulantı, kusma ve nadiren ishal semptomlarından bir kısmı veya tamamıyla karşımıza çıkabilir.

İdrar yolu enfeksiyonları prevalansı yaşa göre değişmekle birlikte, erkeklerin %1'inde ve kızların %1-3'ünde görülür. Hayatın ilk yılında, erkek: kadın oranı 2.8-5.4:1'dir. 1-2 yaş aralığında kadın üstünlüğü vardır. Erkek çocuklarda çoğu İYE yaşamın ilk yılında görülür ve sünnetsiz çocuklarda çok daha sıktır. Kızlarda ise 5 yaşlarında görülür, bebeklik ve tuvalet eğitimi sırasında zirve yapar.

İdrar yolu enfeksiyonlarına daha sıklıkla kolonik bakteriler neden olur. Erkek ve kızlarda en sık etken *Escherichia coli*'dir. *Klebsiella* ve *Proteus spp.* türleri de her iki cinste sık görülmüş. Adenovirüs ve diğer viral enfeksiyonlar da hematüriyle seyreden sistit nedeni olabilirler. *E. coli* dışındaki bir organizma ile enfeksiyon, böbrekte skar olasılığını arttırmaktadır.

Enfeksiyona katkıda bulunan faktörler, konakçı savunma mekanizmalarının yanı sıra bakteri virülans faktörlerini içerir. İYE'ler, böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek yetmezliği gelişimi için bir risk faktörü olarak değerlendirilse de, izole önemli bir risk faktörü olması konusu hala tartışmalıdır. Çünkü renal yetmezlik olgularının sadece %2'sinde idrar yolu enfeksiyonu öyküsü raporlanmıştır.

İYE'nin 3 temel formu vardır; piyelonefrit, sistit ve asemptomatik bakteriüri. Piyelonefrit, karın ağrısı, sırt ağrısı veya kostofrenik ağrı, ateş, halsizlik, bulantı, kusma ve nadiren ishal semptomlarından bir kısmı veya tamamıyla karakterizedir. Bazen ateş tek semptom olabilir [1]. Yenidoğanlarda, beslenmede azalma, irritabilite, sarılık, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar şeklinde görülebilir. 2 yaşından küçük, odağı belirsiz ateşi olan bebeklerde İYE akılda tutulmalıdır. Sistit veya alt üriner sistem enfeksiyonu; ateş gibi sistemik bulgular olmadan genellikle mesane iritasyonu, dizüri, sık idrara çıkma ve hafif karın ağrısı semptomları ile ortaya çıkan mesane mukozasının enfeksiyonudur. Asemptomatik bakteriüri (ABU), piyürisi olmayan asemptomatik çocuğun idrar numunesinden önemli sayıda tek bir organizmanın (genellikle $> 10^5$ koloni oluşturan ünite (CFU) / ml) üremesi olarak

tanımlanır. İndirekt inflamasyon testleri [yüksek periferik beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, yüksek C-reaktif protein (CRP)] yararlı birer rehber olabilir, ancak tek başlarına anlamlı değildir. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı için, idrar analizi ve kültür daha değerlidir. İdrar numunesi kontamine olmadan uygun şekilde toplanması gereklidir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda idrar, idrar sondası veya suprapubik aspirasyon ile alınmalıdır. Hızlı tanı için idrar, dipstick çubuğu ve mikroskopi ile incelenir. Lökosit esteraz (LE) ve / veya nitritin varlığı pozitif olarak yorumlanır, kan ve protein ise idrar yolu enfeksiyonunun zayıf göstergeleridir. Bakteriler için idrar gram boyaması, tek başına veya kombinasyon halinde, idrar yolu enfeksiyonu pozitif olduğundan şüphelenilen çocuklarda tedaviye yol gösterecek, diğer hızlı testlere göre daha iyi bir duyarlılığa (% 91) ve özgüllüğe (% 96) sahip tanısal bir tekniktir. Gram boyama en iyi, tek hızlı testtir ancak yine de idrar kültürünün yerini alamaz. İdrar kültürü İYE teşhisi için referans standart olmaya devam etmektedir. Ancak, sonuç elde edebilmek için en az 18 saat beklemek gerekir.

Asemptomatik bakteriüri genellikle tesadüfi bir bulgudur ve tekrarlanan idrar kültürlerinde gösterilebilir. Tedavisi için antibiyotik verilmesine gerek yoktur. Asemptomatik bakteriüri, nörojenik mesanesi olan çocuklarda temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) yapmaları sebebiyle gözlenmektedir. Ancak çalışmalar, bu grupta renal skar riskinde artışa rastlanmadığını ve profilaktik antibiyotik gerektirmediğini göstermiştir.

İdrar yolu enfeksiyonunun ve özellikle piyelonefritin doğru tanısı sadece klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarıyla konulması zordur. Bu sebeple radyolojik görüntülemeler idrar yolu enfeksiyonunda primer olarak kullanılır. Renal görüntülemelerde amaç, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve böbrek skar olasılığını azaltmak için modifiye edilebilen risk faktörlerini ve genitoüriner sistem anormalliklerini tanımlamaktır. Bu amaçla kullanılan teknikler;

1.1. Böbrek USG: Renal ultrasonografi (USG), üriner sistemdeki bazı anormallikleri değerlendirmede invaziv olmayan, daha ulaşılabilir ve uygun maliyetli bir yöntemdir. Aynı zamanda böbreğin büyüklüğünü, şeklini, pozisyonunu ve ekojenitesini tanımlar ve piyelonefrit tanısında yardımcı olabilir. Renal ultrason; renal apse, hidronefroz, konjenital anormallikler ve bazen de taşları tespit etmek için kullanışlıdır.

Piyelonefrit teşhisinde DMSA'dan (Dimerkaptosüksinik asit) daha düşük bir duyarlılığa sahiptir. USG normalliği böbrek hasarını ekarte ettirmediği gibi, böbrek dokusunu değerlendirmede altın standart değildir. Bu nedenle böbrek dokusunda hasar düşünülüyorsa, altta yatan anatomik veya fizyolojik anormallikler için önce DMSA çekilmeli, eğer bir patoloji saptanırsa VCUG çekilmesi gerekmektedir.

1.2. VCUG: Vezikoüreteral reflü (VUR) tanısında ana yöntemdir. Antibiyotik tedavisi tamamlandıktan hemen sonra yapılabilir ve hasta asemptomatiktir. Uluslararası Reflü Çalışma Grubu tarafından 5 dereceye ayrılmıştır.

1.3. DMSA (Dimerkaptosüksinik asit Sintigrafisi): Akut piyelonefrit ve böbreklerde skar izlerinin teşhisinde altın standarttır. Dezavantajı pahalı olması ve radyasyon içermesidir.

İdrar yolu enfeksiyonunun her yaş grubunu etkilemesi ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının ilerleyen dönemlerde kalıcı böbrek hasarı bırakma riski yüksek olması göz önüne alındığında günümüzde hala önemini korumaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda görüntüleme tekniklerinden renal ultrasonografi ve Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi kıyaslanmış ve üstünlükleri tartışılmış. Biz bu çalışmamızda; 0-17 yaş aralığında, özellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsüyle başvuran kız ve erkek hastaları ele alarak, bu hastalara yapılan abdomen USG normal olanlar içinden DMSA sintigrafisi sonucu normal olanlarla bozuk olanları ayırmayı planladık. Ayrıca DMSA sonucu bozuk olanlara en az 6 ay sonra kontrol DMSA çekilerek bu hastaları da DMSA sonucu normal ve bozuk olanlar diye ayırdık. Böylelikle USG sonucu normal olan İYE'li hastalar, DMSA sonuçları göre ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla birlikte değerlendirerek USG sonucu normal olan hastalara daha ileri tetkik yapmaya gerek duyulan durumların tespiti ve DMSA çekilmesine gerek olup olmaması durumunu belirlemeyi hedefledik. Bu sayede görüntüleme yöntemleriyle hastalık prognozu arasındaki ilişkinin nasıl daha verimli kılınabilirliğini, prognoz belirteci olarak farklılıklarını ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

İdrar yolu enfeksiyonu, sıklıkla ateşle birlikte, bazen diğer konstitüsyonel semptomların eşlik ettiği, yan ağrısı ve mesane irritasyon bulgularının olduğu akut bir hastalıktır. Çocukluk çağının sık ve önemli klinik bir problemidir [2]. Genel prevalansı çocuklukta % 2 ila % 8 arasındadır [3-5]. Amerika Birleşik Devletleri'nde acil servise başvurular arasında 500.000 çocuğa İYE tanısı konulmuştur [6]. Ülkemizde İYE insidansı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak Nebigil ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları asemptomatik idrar yolu enfeksiyonlu çocuklarla ilgili bir çalışmada; 2591 sağlıklı görünümü 1gün- 16 yaş arasındaki çocuklar değerlendirilmiş, bunlarında yenidoğanların %4'ünde, bebeklerin %5.2'sinde, okul öncesi çocukların %5.8'inde, ilköğretim çağındaki çocukların %4.5'inde, ve lise çağındaki çocukların %4.8'inde asemptomatik idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiş [7]. İYE'de etken sıklıkla bakteriyeldir. Nadir de olsa virüsler ve mantarlar da İYE nedeni olabilirler. İYE, özellikle de üst üriner sistem enfeksiyonları (örn, akut piyelonefrit), renal skar, hipertansiyon, proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir [8-13].

2.1.Tanımlar

İdrar yolu enfeksiyonu: Normal koşullarda steril olan idrar yollarında bakteriyel üremenin olmasıdır.

Akut piyelonefrit: Ateş ve/veya karın ağrısı, yan ağrısı, ve sıklıkla idrar kültüründe tek bir bakterinin ürettiği sistit semptomlarının eşlik ettiği üst üriner sistem enfeksiyonudur.

Akut sistit: Ateşin olmadığı veya subfebril ateşin eşlik ettiği, alt üriner sistem semptomları olan dizüri, idrara çıkma hissi, yeni gelişen idrar kaçırma, alt abdominal ağrı gibi semptomlarla birlikte idrar kültüründe belirgin bakteri üremesinin olduğu alt üriner sistem enfeksiyonudur.

Asemptomatik bakteriüri: Hiç bir semptomu olmayan veya minör yakınmaları olan çocuklardan farklı zamanlarda tekrarlanan idrar kültüründe bakteri üremesi olmasıdır.

2.2.Epidemiyoloji:

Çocuklarda İYE semptomatik veya asemptomatik olabilir. Semptomatik olanlar, mesaneyle (sistit) sınırlı kalabilir, veya üst toplayıcı sistemi de etkileyebilir (ürettrit, piyelit) veya renal parankime kadar genişleyebilir (piyelonefrit). Yaş, cinsiyet, ırk, sünnet olma durumu, yapılan idrar tetkikinin yöntemi, enfeksiyonun ortaya çıkış şekli semptomatik veya asemptomatik idrar yolu enfeksiyon prevalansını belirlemektedir [14].

İdrar yolu enfeksiyonları prevelansı yaşa göre değişmekle birlikte, kızların % 1-3'ünde ve erkeklerin % 1'inde görülür. Yaş ve cinsiyetlere göre İYE dağılımı tablo 1'de yer almaktadır [15]. Neonatal bakteriüri insidansı %1-1.4 olarak raporlanmıştır [16-18]. Hayatın ilk yılında, erkek / kadın oranı 2.8-5.4 /1'dir. 1-2 yaş aralığında kadın üstünlüğü vardır, erkek / kadın oranı 1/ 10'dur [19]. Erkek çocukların çoğunda idrar yolu enfeksiyonu yaşamın ilk yılında görülür ve sünnetsiz çocuklarda çok daha sıktır. Kızlarda ilk idrar yolu enfeksiyonu 5 yaşlarında görülürken, bebeklik ve tuvalet eğitimi sırasında zirve yapar. Yine okul öncesi ve okul çağı çocuklarda İYE sıklığı, neonatal döneme göre tersine dönüp kızlarda daha sık görülür [20, 21]. Beyaz ırk erkek çocuklarda siyah ırk erkeklerle göre İYE sıklığı 2-4 kat, kız çocuklarında, sünnetli erkek çocuklara göre yine 2-4 kat daha sık idrar yolu enfeksiyonu öyküsü belirlenmiştir. Kunin tarafından yapılan bir çalışmada beyaz ırk kız çocuklarının %80'inde, zenci kız çocuklarının %60'ında tekrarlayan İYE geliştiği görülmüş [22]. Daha çok 2 yaşından büyük ve 19 yaşından küçük çocukları kapsayan, üriner sistem enfeksiyonu bulguları olan ve/veya ateşin eşlik ettiği hastaların oluşturduğu, 4 çalışmadan toplanan verilere göre İYE prevalansının %7.8 olduğu görülmüştür [23].

Ülkemizde İYE insidansı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak Nebigil ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları asemptomatik İYE'li çocuklarla ilgili bir çalışmada; 2591 sağlıklı ve 1gün- 16 yaş arasındaki çocuklar değerlendirilmiş ve bu olgulardan yenidoğanların %4'ünde, bebeklerin %5.2'sinde, okul öncesi çocukların %5.8'inde, ilköğretim çağındaki çocukların %4.5'inde ve lise çağındaki çocukların %4.8'inde asemptomatik idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir [7].

Tablo 1: İYE'nin Cinsiyet Ve Yaş Gruplarına Göre Sıklık Oranları [15]

YAŞ	KIZ %	ERKEK %
Yenidoğan	0,4	1
1-6 ay	1,5	1
6-12 ay	4,0	1
1-3 yaş	10,0	1
3-11 yaş	9,0	1
11-16 yaş	2,0	1

2.3.Patogenez:

İdrar yolları üretranın distal kısmı hariç normalde sterildir. Sağlıklı genç çocuklarda görülen İYE'lere sıklıkla kolonik bakteriler neden olur. Kızlarda, % 75-90 oranında enfeksiyonlara *Escherichia coli* (E.Coli) neden olurken, *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.* türleri daha az sıklıkla etkindir [24]. E.Coli erkek çocuklarda da en sık etken olsa da, bazı olgularda 1 yaşından büyük erkek çocuklarda *Proteus spp.* türleri de bir o kadar sık görülmüştür. Erkeklerdeki diğer baskın etken gr (+) organizmalardır. *Staphylococcus saprophyticus* ve *Enterococcus* türleri, her iki cinste de patojen olarak görülmüştür. İmmün yetmezliği olan ve immün sistemi baskılayıcı tedavi alan hastalarda viral enfeksiyonlar İYE etkeni olabilirler. Özellikle Adenovirüs olmak üzere, diğer viral enfeksiyonlar gross hematüri, dizüri ve huzursuzluk ile seyreden sistit nedeni olabilirler. Yine polyomavirüs türünden olan BK virüs hemorajik sistite neden olabilir. Bunların tanısı polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction (PCR)) ile konulur. Tedavileri semptomatiktir. Şistomiyazis açısından endemik bölgelere seyahat eden çocuklar, sistite ve terminal hematüriye yol açabilen şistomiyazis ile enfekte olabilirler. Fungal sistitler nadir olsa da, uzun süreli antibiyotik kullanımı olanlarda, kalıcı katater kullananlarda yada immün sistemi baskılanmış çocuklarda gelişebilir. En sık etken *Candida sp.*'dir [25]. Tüm İYE'ye neden olan patojen mikroorganizmalardan E. coli dışında bir organizma ile enfeksiyon gelişmesi, böbrekte daha fazla skar oluşma riski taşımaktadır [26].

Enfeksiyona katkıda bulunan faktörler arasında, konakçı savunma mekanizmalarının yanı sıra bakteri virülans faktörleri de bulunur. İYE'ler, böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek yetmezliği hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olarak değerlendirilse de, izole önemli bir risk faktörü olmadığı konusunda hala tartışmalar mevcuttur. Çünkü renal yetmezlik olgularının sadece %2'sinde İYE öyküsü raporlanmıştır [27].

Neredeyse tüm İYE vakaları asendan yolla gerçekleşir. Perineye kolonize olan bakteri üretra yoluyla mesaneye ulaşır. Bazı kolaylaştırıcı faktörler (nörojenik mesane, mesanenin idrarı tam boşaltamaması, konağın immün sisteminin zayıflığı, anatomik bozuluklar (VUR, çift toplayıcı sistem), vb) sayesinde böbreğe doğru ilerleyip piyelonefrite ve hatta ürosepsise neden olabilirler. Tablo 3'te İYE'ye sebep olabilecek yüksek risk faktörleri sıralanmıştır.

Normal bir böbreğin tekli veya birleşik papillalarında idrarın toplayıcı tübüllerine kaçışını engelleyen antireflü mekanizmaları mevcuttur. Ancak özellikle böbreğin alt ve üst pollerinde bulunan birleşik papillalarda, intrarenal reflüye neden olabiliyorlar. Bakteriyle kontamine olmuş idrar bu yollarda böbreği etkileyip parankimde immünolojik ve inflamatuvar bir cevaba neden olur. Bu da sonuç olarak böbrek hasarına ve skara sebep olur. Grade 3-4 veya 5 VUR'lu hastalarda aynı zamanda ateş olması %90 olasılıkla böbrek sintigrafisinde ve diğer görüntülemelerde akut piyelonefrit olduğuna delil kabul edilir.

Tuvalet alışkanlığı dönemindeki kız çocuklarında henüz mesane ve bağırsak kontrolü sağlanamamış olması sebebiyle, bir yandan çocuğun kendini kuru tutmak istemesi, diğer yandan mesanenin içinde olan idrarı dışarı atmasına izin vermemesi sonucunda mesane içinde yüksek basınca neden olup turbülan akıma veya tam boşalmayan mesaneye yol açar. Bunların her ikisi de bakteri çoğalmasını kolaylaştırır. Benzer durum okul çağındaki ve okul tuvaletini kullanmak istemeyen çocuklar için de geçerlidir. Obstrüktif üropatiye veya VUR'a bağlı hidronefroz, steril koşullarda yapılamayan idrar yolu kataterizasyonu da İYE riskini arttıran faktörlerdendir.

Tablo 2: İdrar Yolu Enfeksiyonunun Risk Faktörleri [28]

• Kız cinsiyet • Sünnetsiz erkek • VUR* • Tuvalet eğitimi • İşeme disfonksiyonu • Obstrüktif üropati • Ürethral enstrümentaller (sonda) • Kız Çocuklarında perinenin arkadan öne doğru silinmesi • Köpük banyosu	• Dar iç çamaşırı giyilmesi • Kıl kurdu enfestasyonu • Kabızlık • P fimbriyalı bakterilerle enfeksiyon • Anatomik bozukluklar (labial füzyon) • Nörojenik mesane • Sexüel aktivite • Gebelik
--	--

VUR, çocuklarda görülen en sık ürolojik problemlerdendir. İnsidansı, İYE ile başvuran çocuklarda %10-40 iken, İYE geçirmeyen çocuklarda %0.4-1.8'dir. VCUG ana radyolojik görüntüleme metodudur. Üreteriyal yüzeyde bulunan üroplakinler, adezyon, konak hücreye invazyon ve tip 1 fimbraya sahip E.Coli türlerinin yapışmasıyla ilişkili hücrelerdir. Plaq formundaki proteinlerden oluşan bu yapılar lümenden idrar akışını sağlarlar ve normal üriner sistem gelişimini sağlarlar. Yapılan araştırmalarda üroplakin defekti olan farelerde hidronefroz ve VUR gelişimi sık görülmüş olup, üroplakin 1a defektlilerde üropatojenik E.Coli'ler için tip 1 fimbrialarına reseptör görevi gördükleri tespit edilmiş [29].

İYE patogenezi, kısmen bakterinin yüzeyinde bulunan pili ve fimbria varlığına bağlıdır. Tip 1 ve 2 olmak üzere iki çeşit fimbria mevcuttur. Tip 1 çoğu E.Coli türlerinde bulunur. Sekretuar IgA gibi glikoproteinleri bağlayan bu yapı, hedef hücreye yapışmaya yarar. D-mannoz tarafından engellendikleri için, bu fimbriayı bulunduranlar mannoz sensitif olarak adlandırılırlar ve piyelonefritte rolleri yoktur. Tip 2 fimbria, mannoz rezistans olarak bilinirler ve sadece belirli E.Coli türlerinde bulunur. Tip 2 fimbria reseptörü, hem üroepiteliumda hem de eritrosit membranında bulunan Gal α 1-4 gal β yapısında bir glikosfingolipittir. Bu fimbrialar, P grup eritrositlerce aglutine edildikleri için P fimbria olarak isimlendirilmişler. Bu

tür fimbriaya sahip bakteriler daha sık piyelonefrite neden olabilirler (%76-94 sıklıkta). Bakteriyel virülansa katkıda bulunan diğer faktörler lipopolisakkarit üretimi, flagella ile hareket, kapsüler polisakkarit ve hemolizindir. Ayrıca üropatojen E.Coli türleri konak hücreleriyle demir kullanımı açısından yarışır. Akut piyelonefrite neden olan birçok E.Coli türü demir bağlama proteinine yüksek afinitesi olan “aerobactin” denen bir protein üretirler.

İdrar yolu enfeksiyonuna sebep olan diğer konakçı faktörlerinden biri labial füzyondur. Bu lezyon üretra çıkışında bir bariyere neden olup, vajinal doluma yol açar. Yine nörojenik mesanesi olan hastalar tam mesane boşaltımı yapamazlarsa İYE oluşumunu kolaylaştırır. Bunların sonucunda konakçının idrar yollarında enfeksiyona karşı oluşturacağı yanıt, doğal bağışıklık sisteminin geliştireceği akut faz yanıtıdır.

Patojenik E.Coli P fimbriaları glikolipit reseptörlere bağlanmasıyla TLR4 daha belirgin olmak üzere Toll-like reseptör sisteminin aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon sonucunda sitokin üretimini tetikleyen ve nötrofil kümelenmesini sağlayan interferon düzenleyici faktör (IRF3) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Üroepitelyal hücreler, mukozal IgA üretimini, hepatik C-reaktif protein üretimini, pirojen olarak etki eden interlökin-6 (IL-6) üretimlerini tetikler. Ayrıca enfekte hücreler nötrofil migrasyonunu sağlayan ve piüriye neden olan interlökin-8 (IL-8) üretimini artırır (Şekil 1).

Bazı genetik varyasyonlar İYE nedeni olabilirler. Örneğin; asemptomatik bakteriüri bazı çocuklarda TLR4 düzeyi düşük tespit edilmiş ve bunun bulunduğu genin promotor bölgesinde mutasyon gözlenmiştir. Bu konuda yapılan bir araştırmada; ateşli İYE geçiren çocuklarda daha sıklıkla TLR-4 Thr399Ile polimorfizmi ve düşük monosit/ nötrofil TLR-4 ekspresyonu görülmüştür. Ancak TLR-4 polimorfizmi ve TLR-4 ekspresyon seviyesiyle renal skar arasındaki ilişki tespit edilememiştir [30]. Bunun dışında, tekrarlayan akut piyelonefrit atakları olan çocukların %80’inde IRF3 geninin promotor bölgesinde tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism (SNP)) tespit edilmiştir. Yine tekrarlayan İYE’li çocuklarda SNPs ile bağlantılı C-X-C Motif Kemokin Reseptör 1 (CXCR1) gen bozukluğuna bağlı IL-8 reseptör ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir.

2.4.Klinik:

İYE birkaç farklı şekilde karşımıza çıkabilir. Yenidoğanlar nonspesifik semptomlarla gelebilirlerken, daha büyük çocuklar şikayetlerinin yerinin tarifleyemeyebilir. Piyelonefritli çocuklar ateş yüksekliğiyle karşımıza çıkmasına rağmen, bir kısım küçük çocuklarda piyelonefriti sistitten klinik olarak ayırdetmek zordur [31]. Karın ağrısı, sırt ağrısı veya kostofrenik ağrı, halsizlik, bulantı, kusma ve nadiren ishal semptomlarından bir kısmı veya tamamıyla karşımıza çıkabilirler. Ateş ve / veya üriner semptomlar ile başvuran bir çocukta idrar yolu enfeksiyonu ve böbrek skarları için risk faktörlerinin varlığı tanısal test ve tedaviyi yönlendirmede yardımcıdır.

İdrar yolu enfeksiyonlarının 3 temel formu vardır; piyelonefrit, sistit ve asemptomatik bakteriüri.

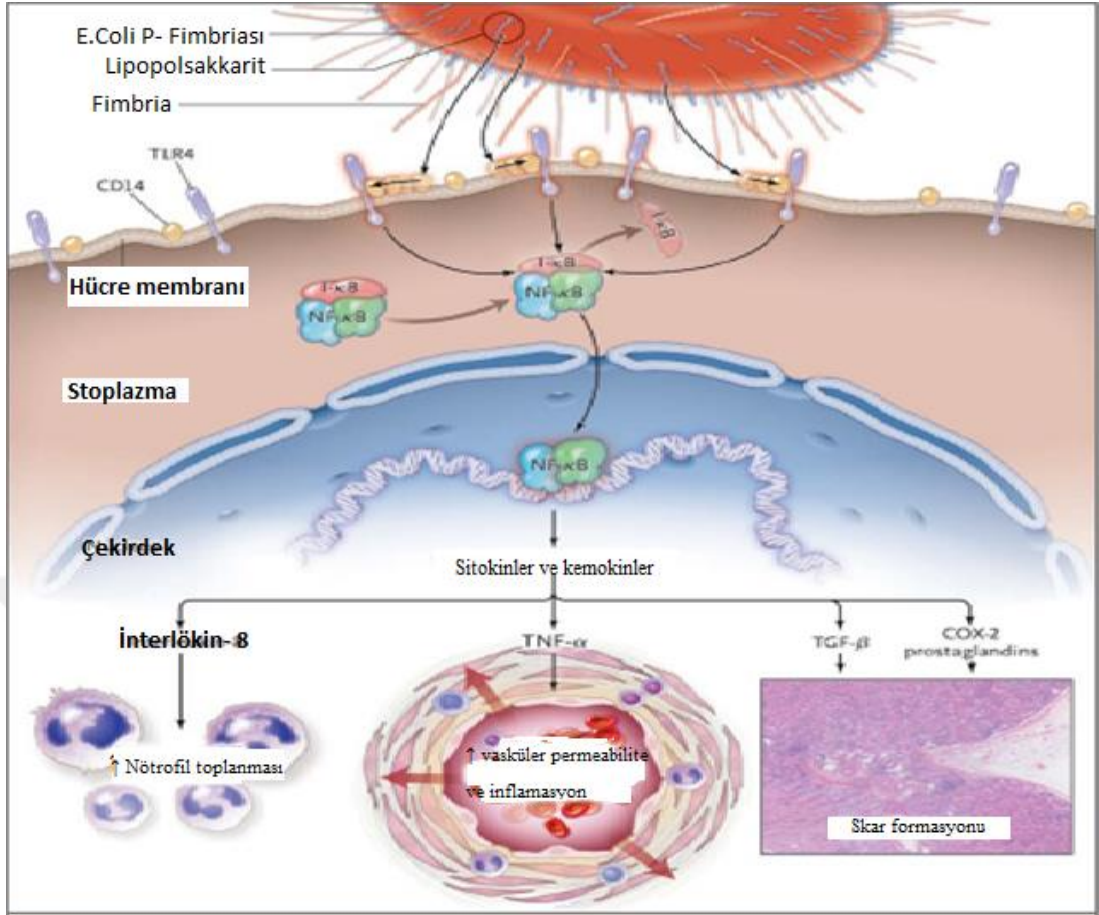
2.4.1.Akut piyelonefrit:

Renal parankimin tutulumuna “akut pyelonefrit” denir, parankim tutulumu yoksa, durum piyelit olarak adlandırılır. Karın ağrısı, sırt ağrısı veya kostofrenik ağrı, ateş, halsizlik, bulantı, kusma ve nadiren ishal semptomlarından bir kısmı veya tamamıyla karakterizedir. Bazen ateş tek semptom olabilir [1]. Yenidoğanlarda, beslenmede azalma, irritabilite, sarılık, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla görülebilir. 2 yaşından küçük odağı belirsiz ateşi olan bebeklerde İYE akılda tutulmalıdır. Akut piyelonefrit piyelonefritik skar denilen böbrek hasarına neden olabilir.

2.4.2.Akut sistit veya alt idrar yolu enfeksiyonu:

Ateş gibi sistemik bulguların olmadığı ve renal hasara neden olmayan, genellikle mesane iritasyonu, dizüri, sık idrara çıkma ve hafif karın ağrısı semptomları ile ortaya çıkan idrar mesane enfeksiyonudur. İdrarda kötü koku sistitte bulunmaz. Sistit’in birkaç farklı enfeksiyon şekli mevcuttur:

- Akut hemorajik sistit (sıklıkla E.Coli tarafından, Adenovirüs tip 11 ve 21)
- Eozinofilik sistit
- İnterstisyel sistit (irritatif idrar yapmakla karakterize)



Şekil 1: Akut piyelonefritin patofizyolojisi [32]

2.4.3. Asemptomatik bakteriüri:

Enfeksiyon bulguları olmaksızın idrar kültüründe bakteri üremesi olmasıdır. Bu durum renal hasara yol açmaz. Ancak gebelerde tedavi edilmezse semptomatik hale dönüşebilir.

2.5. Tanı ve Görüntüleme:

Tüm yayınlarda belirtildiği gibi çocuklarda, özellikle < 2-3 yaşından küçüklerde İYE tanısı koymak, bu yaş grubunda semptom ve belirtilerin nonspesifik olması sebebiyle, çok zordur. Bu sebeple idrar tetkiki sadece tipik İYE semptomları olan çocuklar için değil, aynı zamanda nedeni bilinmeyen ateş ile gelen çocuklarda da yapılması şarttır. İYE tanısı, semptomlara, idrar analizi sonuçlarına veya her

ikisine bağılı olarak konulur. Dizüri, sık idrar çıkma, idrara sıkışma, ve idrar kaçıırma nonspesifik semptomlar olsa da üretrit, disfonksiyonel işeme gibi rahatsızlıkların nonspesifik bulguları olabilir. Tüm bunlarla birlikte idrar kültürü tanıyı kesinleştirmede ve tedaviyi planlamada çok önemlidir. İYE tanısında, idrar analizi ve kültür için kontamine olmayan idrar numunesinin uygun şekilde toplanması gereklidir. İdrarı elde etme tekniğı numune kalitesini etkileyebilir. Bu sebeple birkaç idrar toplama yöntemi mevcuttur:

- Tuvalet eğitimi olan çocuklarda orta akım idrar toplama (örnek alımı öncesinde üretra girişinin temizlenmesi, sünnetsiz çocuklarda ise prepuçiumun gerilmesi gerekmekte)
- Tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda;
 - o Yapışkan idrar torbalarıyla örnek alınması (kontaminasyon riski yüksek)
 - o İdrar sondasıyla örnek alınması
 - o Suprapubik aspirasyon

Enfekte idrar örneklerinde sıklıkla nitrit ve lökosit esteraz pozitif olarak görülür. Mikroskopik hematüri genelde akut sistitte görülürken, mikrohematüri tekbaşına İYE'yi göstermez. Çocuk asemptomatik ve idrar örneğı normal ise İYE'den bahsedilmez, ancak çocuk semptomatikse ve idrar örneğinde bulgu yoksa İYE'yi dışlamaz. Bu sebeple tek başına idrar analizi İYE tanısında yeterli değildir (Tablo 3).

Bebeklerde ve küçük çocuklarda idrar, idrar sondası veya suprapubik aspirasyon ile alınmalıdır. İdrarın perineal alana yapıştırılan torbalarla toplanması, yüksek kontaminasyon riski nedeniyle, İYE tanısında faydalı değildir. Hızlı tanı için idrar, dipstick çubuğı ve mikroskopi ile incelenir. İdrar çubuğı, ucuz ve hazır bir tekniktir. Bununla lökosit esteraz (LE) ve / veya nitritin varlığı pozitif olarak yorumlanır [33]. İdrarda kan ve protein görülmesi ise İYE'nin zayıf göstergeleridir. Bakteriler için idrar gram boyaması, tek başına veya kombinasyon halinde [33] ve İYE pozitif olduğundan şüphelenilen çocuklarda tedaviye rehberlik edebilecek diğer hızlı testlere göre [33] daha iyi bir duyarlılığa (% 91) ve özgüllüğe (% 96) sahiptir. Gram boyama tek, en iyi hızlı testtir, ancak yine de idrar kültürünün yerini alamaz.

İdrar kültürü idrar yolu enfeksiyonu teşhisi için referans standart olmaya devam etmektedir. Ancak, sonuç elde edebilmek için en az 18 saat beklemek gerektiğinden, hızlı testler genellikle ilk tedaviyi yönlendirmek amacıyla kullanılırlar.

Tablo 3: İdrar analiz yöntemlerinin tek başlarına ve birlikte sensitivite ve spesifiteleri [34]

TEST	DUYARLILIK %	ÖZGÜNLÜK %
Lökosit Esteraz	83	78
Nitrit Pozitifliği	53	98
Lökosit Esteraz veya Nitrit Pozitifliği	93	72
WBC (mikroskopide)	73	81
Bakteri (mikroskopide)	81	83
Lökosit Esteraz, Nitrit veya Mikroskopi Pozitifliği	99,8	70

İdrar kültürü için alınacak örneklerin güvenilirliği, örneğin alım şekline ve örneğin alındıktan kültüre ekimine kadar geçen süreye bağlıdır. Torbalı idrar örneklerinde, cilt teması olması sebebiyle, numune ancak negatif olması durumunda güvenilirdir. Ayrıca torbanın 30 dk'dan uzun süre yapışık kalması ve örneğin bu sürede elde edilememesi, kültürün güvenilirliğini düşürür. Eğer ki tanı hızlı konulması gerekiyorsa ve hemen tedavi başlanması gerekiyorsa sondayla veya suprapubik aspirasyon (SPA) ile idrar örneği alınmalıdır. Bunun için 8-10 fr'lik feeding ile mesaneye birkaç milimetre girmek yeterlidir. SPA'nın, bazı merkezlerde, her ne kadar daha iyi olduğu söylene de, mesanenin boş olması durumunda işlem başarısız olacaktır. Eğer hemen tedavi başlanması gerekiyorsa, idrar sondası yardımıyla örnek alınıp tedavi başlanabilir.

İdrar kültürünün standart tanı kriterinde, orta akım idrar örneğinde en az mililitrede 10^5 ten fazla organizma üremesi gerekmektedir. Ancak bu değer bazı

kaynaklar arasında farklılık göstermektedir. Örneğin Amerikan Pediatri Akademisi'nin (American Academy of Pediatrics (AAP)) ifadesine göre; katater ile alınan idrar örneğinde belirgin bakteriüri denilebilmesi için mililitrede 5×10^4 koloni oluşturan ünite (colony forming units(cfu)) tanımlanması gerekmektedir. Bir diğer çalışmada Ginsburg ve McCracken 100 bakteriüri ve ateşi olan yenidoğanda SPA ile alınan idrar örneklerinin yaklaşık %96'sında $\geq 10^5$ CFU/ml ve %4'ünde $40-80 \times 10^3$ CFU/ml miktarında üreme saptamışlar [35]. Bu sonuçlar ışığında pozitif üreme denilebilmesi için en az 40000 koloni üremesi olması gerekmektedir (Tablo 4).

Asemptomatik bakteriüri (ABU), piyürisi olmayan asemptomatik çocuğun idrar numunesinden önemli sayıda tek bir organizmanın (genellikle $>10^5$ cfu/ml) üremesi olarak tanımlanır. Genellikle tesadüfi bir bulgudur ve tekrar idrar kültürlerinde gösterilebilir. ABU'yu yok etmek için antibiyotik verilmesine gerek yoktur [36-39]. ABU, nörojenik mesanesi olan çocukların TAK yapmaları sebebiyle gözlenmektedir. Ancak çalışmalar, bu hastalarda renal skar riskinde artışı göstermediği ve koruyucu antibiyotik kullanımı gerektirmediğini göstermiştir [36].

İYE tanısında indirekt inflamasyon testleri [yüksek periferik beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, yüksek C-reaktif protein (CRP)] yararlı bir rehber olabilir. Akut böbrek enfeksiyonunda lökositöz, nötrofili, eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artış, prokalsitonin ve CRP'de artış sık görülür. Ancak bunların hepsi nonspesifik inflamatuvar parametrelerdir. Renal apsede WBC sayısı $>20000-25000/\text{mm}^3$ 'e kadar yükselir. Prokalsitonin yüksekliği akut piyelonefrit ile ilişkilidir ve renal skar açısından yüksek risk göstergesidir. 2011 AAP klavuzuna göre 2- 24 aylık çocuklar için hayati tehlike oluşturan ve İYE için atipik bulgular; 48 saatlik antibiyotik tedavisine rağmen tedaviye yanıt alınamaması, idrar akışında azalma olması, karın ağrısı veya suprapubik kitle, non-E.Coli kaynaklı patojenler, ürosepsis ve kreatinin düzeyinin yükselmesidir.

İdrar yolu enfeksiyonunun ve özellikle piyelonefritin doğru tanısı sadece klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarıyla konulması zordur. Bu sebeple radyolojik görüntülemeler idrar yolu enfeksiyonunda primer olarak kullanılır. Renal görüntülemelerde amaç, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve böbrek skar olasılığını azaltmak için modifiye edilebilen risk faktörlerini ve genitoüriner sistem anormalliklerini tanımlamaktır.

Tablo 4: İdrar kültürü ile İYE tanısının konulması

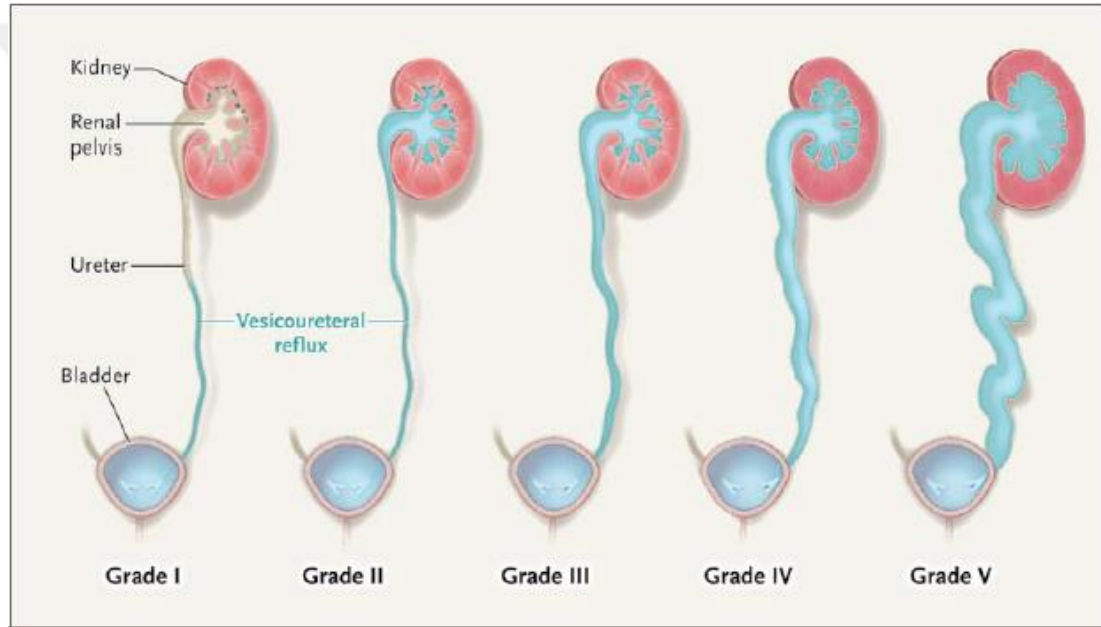
Toplama yöntemi	Koloni sayısı (CFU/ml)	Enfeksiyon olasılığı (%)
Suprapubik aspirasyon	Herhangi bir üreme	>99%
Kataterizasyon	$>10^5$	95%
	10^4 - 10^5	Muhtemel Enfeksiyon
Temiz yakalama, orta akım idrar	$>10^4$ (erkek)	Muhtemel Enfeksiyon
	$\geq 10^5$ (kız) (3 örnek)	95%
	$\geq 10^5$ (kız) (2 örnek)	90%
	$\geq 10^5$ (kız) (1 örnek)	80%

2.5.1.Böbrek Ultrasonografisi:

Renal ultrasonografi (USG), üriner sistemdeki bazı anormallikleri değerlendirmede invaziv olmayan, daha ulaşılabilir ve uygun maliyetli bir yöntemdir. Aynı zamanda böbreğin büyüklüğünü, şeklini, pozisyonunu ve ekojenitesini tanımlar ve piyelonefrit tanısında yardımcı olur [40]. Renal ultrason; renal apse, hidronefroz, konjenital anormallikler ve bazen de taşları tespit etmek için kullanılır. Ancak USG, VUR tespitinde yeterince iyi değildir ve kilolu çocuklarda zayıf görüntüleme olması sebebiyle daha zayıf kalır. Piyelonefrit teşhisinde Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinden (DMSA) daha düşük bir duyarlılığa sahiptir [41]. Ahmed ve ark.nın bir çalışmasına göre; Ultrasonun, böbrek skarının varlığını değerlendirmek için sınırlı bir kullanım alanına sahip olduğu belirtilmekte [42]. Hipertansiyona yönelik yapılan çalışmalarda çocuklarda böbrek skarının tespitinde renal ultrasonun DMSA kadar hassas olmadığı gösterilmiştir. Anormal üriner sistem ultrasonografi kriterleri, diffüz veya fokal parankimal ekojenitede artış veya azalış, kortikomedüller farklılaşma kaybı, böbrek pozisyonunda düzensizlik, parankimal azalma, hidronefroz, hidroüreter ve böbrek büyüklüğünde artış olarak kabul edilir [43].

2.5.2.Voiding sistoüretrogram (VCUG):

Voiding sistoüretrogram (VCUG) vezikoüreteral reflü (VUR) tanısında ve derecelendirmesinde altın standart yöntemdir. Ayrıca üretra ve mesanenin anatomik yapısını değerlendirmede kullanışlıdır. Dezavantajı radyasyon içermesi, İYE'yi tetikleme riski, pahalı olması ve hastalar için konforsuz olmasıdır. Antibiyotik tedavisi tamamlandıktan hemen sonra yapılabilir ve hasta asemptomatiktir. VUR puanlaması Uluslararası Reflü Çalışması Grubu tarafından 5 dereceye ayrılmıştır [44].

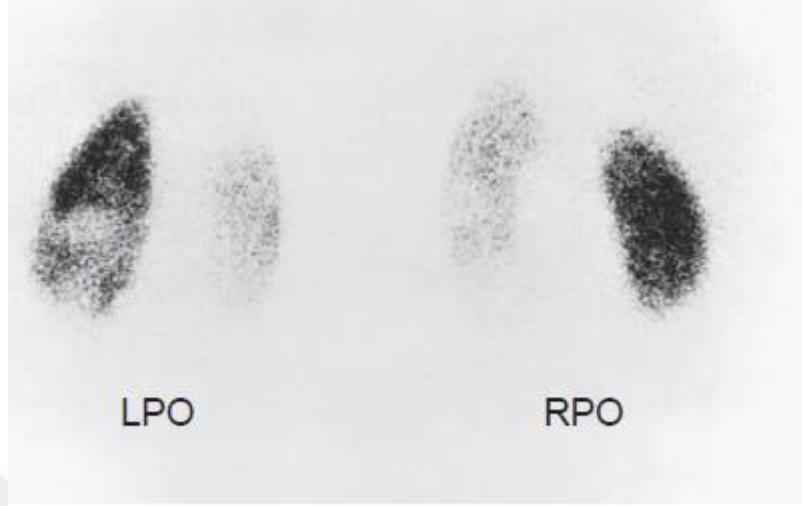


Şekil 2: Vezikoüreteral reflünün Uluslararası sınıflandırması. [45]

2.5.3.Dimerkaptosüksinik asit Sintigrafisi (DMSA)

DMSA, akut piyelonefrit ve böbrek skarlarının teşhisinde altın standarttır. Ancak, bu yöntem pahalıdır ve radyasyon içerir [9, 40, 46]. Ayrıca, akut piyelonefritin ikincil değişikliklerinin, önceden varolan böbrek izlerine bağlı olanlardan ayırması zor olabilir. Bu nedenle, akut piyelonefrit sonrasında böbrek skarını teşhis etmek amacıyla akut geri dönüşlü lezyonların çözülmesini beklemek için 4-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır [47].

Anormal böbrek DMSA taraması için kriterler tek ya da çoklu hipoaktif alanlar, centropeni, her iki böbrek arasında boyut farklılığıdır.



Şekil 3: DMSA böbrek sintigrafisi örneği. Bilateral akut piyelonefriti ve renal skarı gösteren fotopenik alanlar. (LPO, sol posterior obliq; RPO, sağ posterior obliq) [48]

Akut piyelonefit ile ilişkili en önemli predispozan neden vezikoüreteral reflüdür. 1970’li yıllarda piyelonefritin her zaman VUR ile ilişkili olduğu düşünülmüştür ve İYE saptanan tüm çocuklara öncelikle VCUG ile VUR araştırılması önerilmiştir. O yıllarda henüz DMSA sintigrafisi geliştirilmediği için, renal parankimal hasarın değerlendirilmesi için intravenöz ürografi önerilmiştir. Daha sonra DMSA sintigrafisinin geliştirilmesi ile İYE geçiren hastalara yaklaşım önce VCUG yapılması, VUR var ise DMSA sintigrafisi yapılması şeklinde değişikliğe uğramıştır. Bu yaklaşıma “aşağıdan yukarıya yaklaşım” denilmiştir.

Ancak zaman içinde DMSA kullanımının yaygınlaşması ile VUR ile renal skarın doğrudan ilişkili olmadığı anlaşılmıştır. Renal skarı olan hastaların %61’inde VUR olmadığı, reflülü renal üntelerin ise %53’ünde skar olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle önceliğin renal skarı belirlemek olduğu, bu nedenle İYE tanısı alan çocuklarda önce DMSA ile renal parankimin değerlendirilmesi, parankimal hasar var ise ancak o zaman VCUG ile reflü değerlendirilmesi önerilmiştir (yukarıdan aşağıya yaklaşım).

Ancak, özellikle 2000 yılından sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile pyelonefrit ve renal skar gelişiminde vezikoüreteral reflünün ve reflüsü olan hastalarda koruyucu antibiyotik tedavisinin yeri tartışılmaya başlanmıştır. Bu dönemde farklı bilimsel kurumlar tarafından yeni İYE yaklaşım kılavuzları yayınlanmıştır. AAP ve NICE 2011 ve 2007 yıllarında yayınladıkları kılavuzlarda ilk İYE tanısı alan çocuklarda görüntüleme yöntemi olarak USG'yi önermekte, ancak USG normal ise VCUG ve DMSA'yı (bazı özel koşullar dışında) önermemektedirler. Ancak bu durum renal parankimal hasarı olan bazı çocukların gözden kaçmasına neden olabileceği için eleştirilmektedir.

2.6.Tedavi:

İYE tedavisinin asıl hedefi semptomatik rahatlama ve renal skar açısından büyük risk taşıyan, özellikle yenidoğan ve bebekleri, yeni ve ilerleyici böbrek hasarından korumaktır. Başlangıç tedavisinde ideal olan laboratuvar sonuçlarına göre hareket etmektir. Ancak çoğu klinikte bu uygulanmıyor.

Akut sistit, piyelonefrite ilerleme riski sebebiyle hemen tedavi edilmelidir. Eğer semptomlar ciddiye ampirik tedavi başlanıp kültür sonucu beklenmeli. Eğer semptomlar orta şiddetteyse veya tanı şüpheliyse tedavi kültür sonuçları çıkana kadar ertelenebilir. Eğer tedavi kültür sonuçlarından önce başlanacaksa, çoğu E.Coli türüne etkili trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 3 ila 5 gün süreyle başlanabilir. Ayrıca Klebsiella ve Enterobacter türlerine de aktif olarak etkili olan nitrofurantoin de 5-7mg/kg/gün'den 3-4 dozda verilebilir. Amoxicilin de 50mg/kg/gün dozundan başlangıç tedavisi olarak başlanabilir, ancak bu ilaca karşı yüksek oranda bakteriyel direnç gelişmiştir.

Klinik olarak piyelonefriti düşündüren ateşli akut enfeksiyonlarda 7-14 gün süreyle geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Dehidrate, kusan, beslenemeyen, 1 aydan küçük çocuklar yada gençler, komplike enfeksiyonu olan veya ürosepsisteki hastalar hastaneye yatırılıp, intravenöz (İV) rehidratasyon ve İV antibiyoterapi uygulanmalıdır. Parenteral tedavide 2 gr'ı geçmeyecek şekilde 50-75mg/kg/gün dozunda seftriakson yada 100 mg/kg/gün dozunda sefotaksim, yada 3-5 mg/kg/gün dozunda 1-3 dozda bir aminoglikozit olan gentamisin ile kombine şekilde 100 mg/kg/gün dozunda ampisilin tercih edilebilir. Aminoglikozitlerin yan

etkileri olan ototoksisite ve nefrotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca aminoglikozitlerle tedavi kısmen *Pseudomonas* türlerine karşı da etkilidir.

Ateşli İYE tedavisinde, renal dokuya geçişi olmaması sebebiyle nitrofurantoin tedavisinin yeri yoktur. 17 yaşından büyük çocuklarda bir oral florokinolon olan siprofloksasin tedavisi dirençli mikroorganizmalara karşı alternatif tedavidir. Bu ayrıca *pseudomonas* ile enfekte idrar yolu enfeksiyonlu genç çocukların tedavisinde de kısa süreli kullanılabilir. Levofloksasin de çocuklarda güvenle kullanılabilen kinolon türevi ilaçtır. Yine kinolonların yan etkisinde bulunan kıkırdak hasarı riski açısından dikkatli olmak gerekmektedir. İYE tedavisi bitiminden yaklaşık 1 hafta sonra idrar kültürü alınabilir, ancak sıklıkla negatif sonuçlanacaktır. Bu sebeple rutinde gerek yoktur.

Renal apseli veya perirenal apseli çocuklarda, veya obstrüktif idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklara antibiyotik eşliğinde cerrahi veya perkutan drenaj tedavisi uygulanabilir.

Tekrarlayan İYE'li çocuklarda daha çok altta yatan predispozan faktörler belirlenmeli ve nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır. Bu hastalara TMP-SMX veya nitrofurantoin profilaksisi günlük tek doz şeklinde başlanabilir. Ancak çoğu tekrarlayan İYE'li çocuklar için gerekli değildir. Nörojenik mesanesi, idrar yolu obstrüksiyonu, ciddi VUR'u, böbrek taşı olan ve tekrarlayan İYE'si olan hastalar için uzun dönem antibiyotik profilaksisi faydalı olabilir. Patolojik idrar yolu florasını düzelteren probiyotik ve, bakteriyel yapışmayı ve biyofilm tabakası oluşmasını engelleyen cranberry juice (kızılcık suyu) tedavide kullanılabilir. Ancak çocukları İYE'den koruduğuna dair faydalı yeterince veri bulunmamaktadır.

İdrar yolu enfeksiyonunun her yaş grubunu etkilemesi ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının ilerleyen dönemlerde kalıcı böbrek hasarı bırakma riski yüksek olması göz önüne alındığında günümüzde hala önemini korumakta. Daha önce yapılan çalışmalarda görüntüleme tekniklerinden renal ultrasonografi ve Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi kıyaslanmış ve üstünlükleri tartışılmış olsa da, çalışmalarda değerlendirilen hasta sayısının belli yaş grubunu, veya belirli hastaları kapsamaması sebebiyle dar alanda yapılmış çalışmalar olduğu görülmüş. Bu çalışmada, İYE tanısı ile izlenen hastalar arasında üriner sistem USG normal olup DMSA sintigrafisi normal veya patolojik olanlar arasında demografik, antropometrik, klinik,

laboratuvar ve VCUG bulguları bakımından fark olup olmadığının araştırılması amaçlandı.



3.MATERYAL VE METOD

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi polikliniğinde 2009-2019 yılları arasında İYE tanısı alan, izleminde üriner sistem USG ve DMSA sintigrafisi yapılan 0-17 yaş aralığındaki çocuk hastalar arasından, USG'si normal olanların hastane kayıtları geriye dönük olarak incelendi. İYE nedeni ile DMSA sintigrafisi yapılan çocuklarda renal skar oranı %40.2 olarak bildirildiğinden, çalışmamızda %80 güç, %7 maksimum hata payı ve %95 güven düzeyine ulaşabilmek için en az 116 olguya ulaşılması planlandı (en az 58 patolojik DMSA ve en az 58 normal DMSA sintigrafisi olan hastaları içerecek şekilde).

Düzenli olarak takip edilen, kayıtları tam olan, üriner sistem USG'si normal olan ve DMSA sintigrafisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilirken, izlemi yetersiz, kayıtları eksik, görüntülemeleri yapılmayan veya üriner sistem USG'si patolojik olanlar çalışma dışında tutuldu.

İYE tanısı ile izlenen hastalar arasından üriner sistem USG normal olup DMSA sintigrafisi normal veya patolojik olanlar arasında demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar ve VCUG bulguları bakımından karşılaştırıldı: Yaş, cinsiyet, ateş varlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), yüksek kan basıncı varlığı, akut faz yanıtı (CRP, WBC, ESH), böbrek fonksiyonları (BUN, kreatinin), idrar analizi (dansite, nitrit, idrar proteini, lökosit esteraz, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, silendir varlığı), izlemdeki İYE sayısı, İYE etkenleri, VUR varlığı, koruyucu antibiyotik uygulaması, antireflü cerrahi gereksinimi. Öte yandan, ilk DMSA sintigrafisi patolojik olup ikinci kez DMSA sintigrafisi yapılan hastalar, kontrol DMSA'sı normal ya da patolojik olanlar olarak gruplandırıldı ve yukarıdaki değişkenler için karşılaştırıldı (Şekil 4).

VKİ Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hesaplandı [49]. Kan basıncı değerleri Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2017'de belirlediği verilere göre değerlendirildi [50]. İdrar kültürleri uygun sterilizasyon koşullarına uyularak alındı ve idrar kültüründe $\geq 10^5$ cfu/mL üreme pozitif kabul edildi [51]. CRP >5 mg/L olması laboratuvar referans verilerine göre pozitif kabul edildi. ESH 1. saatinde >20 mm/saat pozitif olarak kabul edildi. Lökositoz WBC $>10^4$ hücre/ μ l olarak kabul edildi. Dış kulak yolundan timpanik ölçülen vücut sıcaklığının $\geq 38^\circ\text{C}$ olması ateş

olarak kabul edildi. İdrar örnekleri biyokimya laboratuvarında rutin yöntemle değerlendirildi.

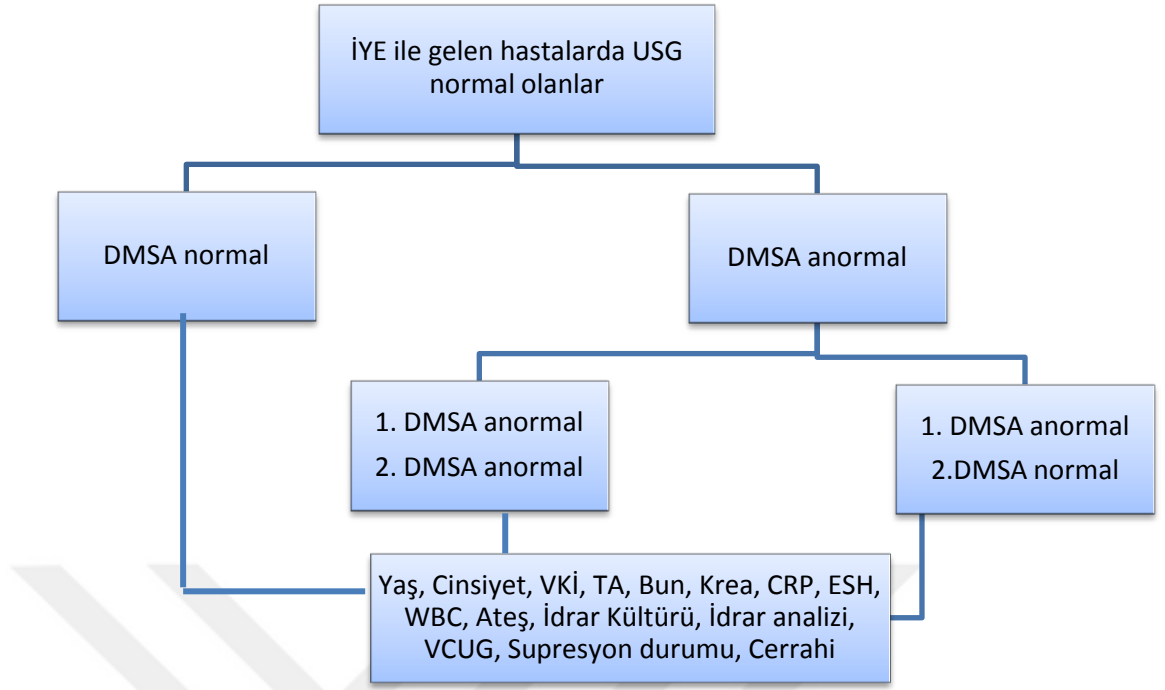
Anormal üriner sistem USG kriterleri; parankimde diffüz veya fokal ekojenite artışı veya azalışı, kortikomedullar bileşkenin kaybolması, böbreğin normal yerinde olmaması, parankim kaybı, hidronefroz, hidroüreter, böbrek boyutlarında artış olarak belirlenmiştir.

DMSA sintigrafi çekimi için hastalara en düşük doz olan 0.3 mCi dozunda radyofarmasötik ajan olan Tc-99m-DMSA IV verildikten 2 saat sonra ön, arka, sağ arka oblik ve sol arka oblik yönlerinde görüntüleri alındı. Her bir renal ünitenin radyofarmasötik tutulum oranı $\geq 45\%$ ve homojen olması normal; tutulum göstermeyen alanların varlığı ya da global olarak renal ünitenin radyofarmasötik tutulum oranı $< 45\%$ olması patolojik olarak kabul edildi [52].

VCUG, İYE tedavisi sonrasında hastanın yaş ve boyutlarına uygun Foley kateter steril koşullarda mesane kateterizasyonu sonrası radyoopak madde verilerek yapıldı. Ön-arka ve oblik görüntüler ile reflü şiddeti Uluslararası Reflü Çalışma Grubu'na göre 1 ila 5. Derece arasında sınıflandırıldı [44].

Sonuçlar IBM, SPSS 24 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilerek normal dağılıma uyanlarda parametrik testler, uymayanlarda nonparametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında gruplardaki olgu sayısına göre t-testi ($n \geq 30$) ve Mann Whitney U testi ($n < 30$), sürekli olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Anlamlı değişkenler, bağımlılığı test etmek için, lojistik regresyon analizi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin doğruluğunu değerlendirmek için ROC analizi uygulandı.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan 31/07/2019 tarihli 2019/19-29 karar no'lu etik kurul onayı alındı.

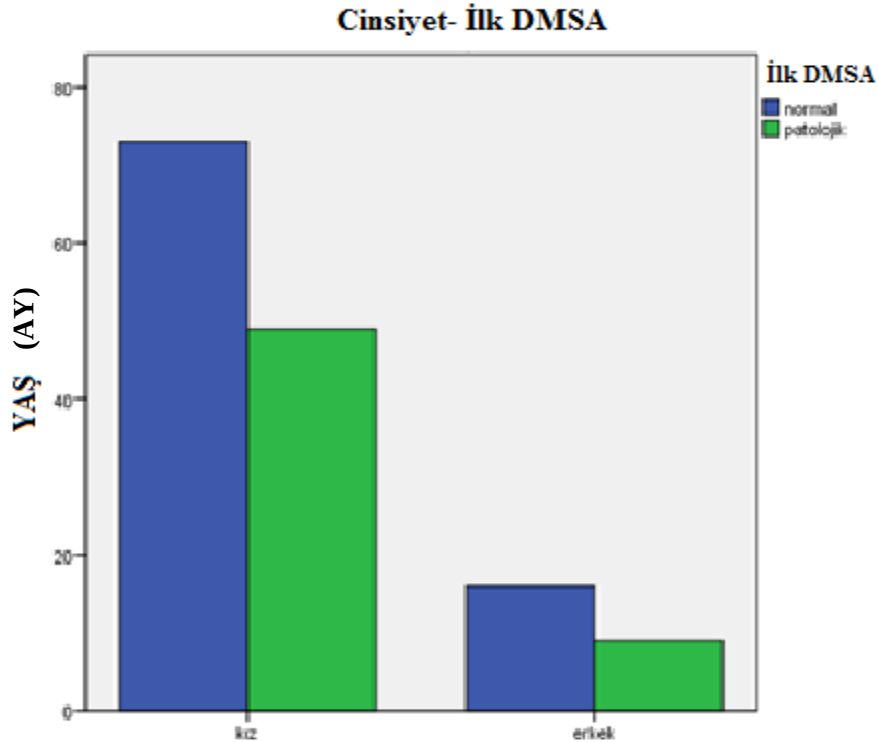


Şekil 4: Veri toplanması esnasında uyulması planlanan yol

4.BULGULAR

İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniği'ne İYE semptomlarıyla veya idrar kültürüyle kanıtlanmış İYE'yle başvuran 450 hastadan abdominal ultrasonografisi normal olan ve en az bir kez DMSA sintigrafisi yapılmış olan 147 hasta çalışmaya alındı ve hastalar DMSA sintigrafisi normal (Grup 1, n=89) ve patolojik (Grup 2, n=58) gruplara ayrıldı. Daha sonra, DMSA sintigrafisi patolojik olan 58 hastanın 39'undan ilk sintigrafiden en az 6 ay sonra kontrol DMSA sintigrafisi istendi. Kontrol sintigrafi sonucuna göre bu hastalar DMSA sintigrafisindeki patolojik bulgular normale dönen (Grup 3, n=9) ve patolojik olarak devam edenler (Grup 4, n=30) olarak gruplandırılıp, aynı parametreler yönünden karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların 122'si (%83) kız, 25'i (%17) erkek, olarak tespit edildi. İlk DMSA sintigrafisi normal olan ve patolojik olan her iki grup içinde de kız hastaların sayısı fazla olduğu görüldü (şekil 5).



Şekil 5: Hastaların normal ve patolojik DMSA sintigrafi sonuçlarına göre, her iki cinsiyette yaşa göre dağılımı

Hastaların yaş ortalaması $61,7 \pm 46,6$ ay (1-203 ay) olarak tespit edildi. Kızların yaş ortalaması 65 ± 44 ay, erkeklerin yaş ortalaması 47 ± 47 ay olarak bulundu.

4.1. Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Değerlendirilmesi

Toplam 147 hastanın 89'unun DMSA sintigrafi sonucu normal (grup 1) olup, 58 hastanın DMSA sintigrafi sonucu patolojik (grup 2) olarak bulundu. Grup 1'de bulunan hastalardan 73'ü (%82) kız iken, 16'sı (%18) erkek hastaydı. Grup 2'de bulunan hastaların 49'u (%84,4) kız, 9'u (%15,6) erkek olarak bulundu. Her iki gruptaki hastalar, yaş, VKİ (SDS ile), kan basıncı düzeyleri, BUN, Kreatinin, akut faz reaktanları (CRP, ESH, WBC), idrar kültürü, tam idrar analiz (dansite, nitrit varlığı, lökosit esteraz düzeyi, idrarda lökosit, idrarda eritrosit, idrarda silendir), VUR varlığı, koruyucu tedavi gereksinimi, cerrahi tedavi gereksinimi yönünden değerlendirildi. Hastalara ait değişkenler Tablo 6 ve 7'de belirtilmiştir.

Grup 2'deki olguların Grup 1'dekilere göre ortalama yaşı daha büyük idi ($72,0 \pm 46,7$ vs $55,0 \pm 45,6$ ay, $p=0,030$). Olguların hepsinde serum kreatinin ve BUN değerleri normal sınırlarda idi. Bununla birlikte, BUN ($11,4 \pm 3,7$ vs $9,7 \pm 3,4$ mg/dL, $p=0,005$), kreatinin ($0,43 \pm 0,14$ vs $0,38 \pm 0,12$ mg/dL, $p=0,013$) ve ESH (28 ± 13 vs 16 ± 14 mm/saat, $p=0,025$, ESH >20 mm/sa patolojik kabul edildi.) düzeyleri Grup 2'de Grup 1'den yüksek bulundu. CRP düzeyleri ($35,8 \pm 53,0$ vs $20,0 \pm 47,0$ mg/L, $p=0,067$) de Grup 2'de daha yüksek olma eğiliminde olmakla birlikte, aradaki fark anlamlı değildi. Ancak, CRP düzeyi yüksek (>5 mg/L) olanların oranı Grup 2'de anlamlı derecede fazla idi ($31/55$ (%56,3) vs $31/85$ (%36,4), $p=0,021$; OR 2.25). VUR sıklığı da DMSA sintigrafisi patolojik olan grupta daha yüksek idi ($29/49$ vs $19/50$, $p=0,035$; OR 2.36). Lojistik regresyon analizi ile, VUR varlığı patolojik DMSA'yı öngörmeye en güçlü etken olarak belirlendi. Koruyucu antibiyotik tedavisi ($52/58$ vs $67/89$, $p=0,030$) ve antireflü cerrahi gereksinimi ($20/58$ vs $13/89$, $p=0,005$) DMSA sintigrafisi patolojik olan grupta daha yüksek idi.

Tablo 5: İlk DMSA sonucuna göre sürekli değişkenler

	İlk DMSA		P
	Grup 1* n= 89	Grup 2** n= 58	
Yaş (Ay)	55± 46	72± 47	0.030
VKİ (SDS)	-0.11± 1.44	-0.14± 1.54	0.919
BUN	9.7± 3.4	11.4± 3.7	0.005
Kreatinin	0.38± 0.12	0.43± 0.14	0.013
CRP (mg/L)	20.0± 47.0	35.8± 53.0	0.067
ESH(mm/sa)	16± 14	28± 23	0.025
Kanda WBC	9.7± 3.8	11.2± 5.3	0.044
Dansite	1015± 7	1014± 7	0.532
Ateş	37.8± 1.2	37.9± 1.3	0.377
Lök.Esteraz	162± 201	165± 181	0.927
İdrarda WBC	108± 344	65± 128	0.363
İdrarda RBC	14± 53	6± 17	0.278
Silendir	1± 3	2± 5	0.222
İYE sayısı	6± 6	6± 5	0.654

*İlk DMSA sintigrafisi normal olan grup

** İlk DMSA sintigrafisi patolojik olan grup

Tablo 6: İlk DMSA sonucuna göre sürekli olmayan değişkenler

	İlk DMSA		p
	Grup 1* n= 89	Grup 2** n= 58	
Cinsiyet (K/E)	73/16	49/9	0.698
VKİ (SDS) (N/Y)	19/70	13/45	0,878
Kan basıncı (N/Y)	86/2	55/3	0.346
CRP (N/Y)	54/31	24/31	0.021
Kanda WBC (N/Y)	54/32	33/25	0.590
ESH (N/Y)	16/8	13/15	0.143
Ateş (N/Y)	33/56	21/27	0.915
Nitrit (+/-)	21/68	14/44	0.940
Silendir (+/-)	17/72	15/43	0.332
VUR (+/-)	19/31	29/20	0.035
Süpresyon (+/-)	67/22	52/6	0,030
Cerrahi (+/-)	13/76	20/38	0.005

*İlk DMSA sintigrafisi normal olan grup

** İlk DMSA sintigrafisi patolojik olan grup

Hastaların ilk başvuru anında alınan idrar kültürlerinde üreyen organizmalar her iki grup için Tablo 8’de gösterilmiştir. *E.coli* ve *E.coli*-dışı mikroorganizmalar ile İYE sıklığı Grup 1 ve 2’de farklı değildi (sırası ile 62/27 vs 38/20, p=0.538).

Tablo 7: İdrar kültür sonuçlarının ilk DMSA sonuçlarına göre dağılımı

Kültür üremesi	İlk DMSA		Toplam
	Grup 1 (%60,5)	Grup 2 (%39,5)	
<i>E.coli</i>	62	38	100
<i>ESBL(+)</i> <i>E.coli</i>	9	8	17
<i>K.pneumonia</i>	6	6	12
<i>K.pneumonia ESBL (+)</i>	1	2	3
<i>Proteus Mirabilis</i>	1	1	2
<i>Enterococcus spp</i>	4	1	5
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	2
<i>Candida spp</i>	1	0	1
<i>Diğer</i>	4	1	5

4.2. Grup 3 ve Grup 4 Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmanın ikinci aşamasında Grup 2’deki hastalardan, ilk DMSA çekiminden en az 6 ay sonra, kontrol DMSA sintigrafisi istenen 39 olgu sintigrafideki patolojik bulguları gerileyenler (Grup 3) ve sebat edenler (Grup 4) olarak gruplandırıldı ve bu iki grup aynı parametreler için karşılaştırıldı (Tablo 9 ve Tablo 10).

Tablo 8: Kontrol DMSA sonucuna göre sürekli değişkenler

	Kontrol DMSA		P
	Grup 3* n= 9	Grup 4** n= 30	
Yaş (Ay)	64± 48	78± 44	0.421
VKİ (SDS)	0.86± 1.24	-0.29± 1.60	0.033
BUN	12.2± 4.3	11.1± 3.5	0.441
Kreatinin	0.42± 0.14	0.45± 0.16	0.639
CRP	14.0± 34.2	37.4± 42.4	0.027
ESH	22± 13	33± 28	0.442
Kanda WBC	9.5± 2.8	11.8± 6.2	0.294
Dansite	1018± 6	1013± 6	0.025
Ateş	37.4± 1.5	37.9± 1.3	0.339
Lök.Esteraz	175± 211	167± 177	0.906
İdrarda WBC	59± 83	56± 120	0.938
İdrarda RBC	4± 5	8± 23	0.624
Silendir	1± 2	1± 2	0.929
İYE sayısı ¹	2.9±3.9	2.0±2.3	0.806

*Sintigrafide patolojik bulgusu gerileyenler

**Persistan sintigrafik patolojisi olanlar

¹İki DMSA arasındaki İYE sayısı

Tablo 9: Kontrol DMSA sonucuna göre sürekli olmayan değişkenler

	Kontrol DMSA		P
	Grup 3* n= 9	Grup 4** n= 30	
Cinsiyet (K/E)	8/1	25/5	0.685
VKİ (SDS) (N/Y)	6/3	24/6	0,316
Kan basıncı (N/Y)	9/0	27/3	0.323
CRP (N/Y)	7/2	7/21	0.005
Kanda WBC (N/Y)	5/4	17/13	0.953
ESH (N/Y)	2/2	5/8	0.682
Ateş (N/Y)	5/4	11/19	0.312
Nitrit (+/-)	2/7	9/21	0.649
Silendir (+/-)	3/6	8/22	0.697
VUR (+/-)	4/5	16/10	0.372
Süpresyon (+/-)	8/1	28/2	0,661
Cerrahi (+/-)	1/8	13/17	0.077

*Sintigrafide patolojik bulgusu gerileyenler

**Persistan sintigrafik patolojisi olanlar

Grup 4'te VKİ SDS ve idrar dansitesi Grup 3'e göre düşük, CRP düzeyi ise yüksek bulundu. CRP düzeyi yüksek (>5 mg/L) olanların oranı da Grup 4'te fazla idi

(OR 10.5). ROC analizi ile CRP 5.2 mg/dL eşik değeri olarak belirlendi (sensitivite %75.0, spesifite %77.8).

VUR'a bağlı renal hasarlanma riskinin yaş küçüldükçe arttığı bilinmektedir. 2 yaş altındaki 46 hastadan VSUG yapılan 30 olgunun 19'unda (%63) VUR saptandı. Bunlardan 6'sında (%32) DMSA sintigrafisi patolojik iken VUR saptanmayan 11 (%37) olgunun sadece 1 tanesinde (%9) DMSA sintigrafisi patolojik idi (Tablo 11). Bu yaş grubunda VUR sıklığı patolojik DMSA grubunda DMSA sintigrafisi normal olanlara göre 3.5 kat fazla olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel anlamlılık göstermedi (Tablo 10).

Tablo 10: Grup 1 ve 2'deki 2 yaş altındaki hastalarda VUR sıklığının karşılaştırılması

VUR	İlk DMSA		p
	Grup 1	Grup 2	
Yok	10	1	0.161
Var	13	6	
Toplam	23	7	

5.TARTIŞMA

İYE çocukluk çağında sık görülür; prevalansı %2 ila %8 arasındadır [3-5]. Piyelonefrit (renal parankimal enfeksiyon) renal skar, hipertansiyon, proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilir [8-13]. Bu sebeple piyelonefritin erken tanı ve tedavisi önemlidir. Yanlış tanı hastayı gereksiz invazif tetkiklere maruz bırakırken, tanı atlandığında da yukarıda sözü edilen komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle, İYE tanısında kullanılan laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri zaman içerisinde değişikliklere uğramıştır.

Akut piyelonefrit kendine özgü klinik semptom ve bulgular ile birlikte bakteriürinin saptanması ile tanınır [9, 43]. Ancak, sadece klinik ve laboratuvar sonuçları kullanılarak piyelonefritin doğru teşhisi zordur [53, 54]. Bu sebeple radyolojik görüntülemeler APN'de primer olarak kullanılır. Bunlar içerisinde en sık kullanılan renal USG olsa da, böbrek parankimini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. DMSA sintigrafisi piyelonefrit ilişkili böbrek parankim hasarının tespitinde en duyarlı yöntemdir, ancak pahalıdır ve hastayı radyasyona maruz bırakır.

Akut piyelonefrit ile ilişkili en önemli predispozan neden vezikoüreteral reflüdür. 1970'li yıllarda piyelonefritin her zaman VUR ile ilişkili olduğu düşünülmüştür ve İYE saptanan tüm çocuklara öncelikle VCUG ile VUR araştırılması önerilmiştir [55]. O yıllarda henüz DMSA sintigrafisi geliştirilmediği için, renal parankimal hasarın değerlendirilmesi için intravenöz ürografi önerilmiştir. Daha sonra DMSA sintigrafisinin geliştirilmesi ile İYE geçiren hastalara yaklaşım önce VCUG yapılması, VUR var ise DMSA sintigrafisi yapılması şeklinde değişikliğe uğramıştır. Bu yaklaşıma “aşağıdan yukarıya yaklaşım” denilmiştir [56].

Ancak zaman içinde DMSA kullanımının yaygınlaşması ile VUR ile renal skarın doğrudan ilişkili olmadığı anlaşılmıştır. Renal skarı olan hastaların %61'inde VUR olmadığı, reflüye maruz kalan renal üntelerin ise %53'ünde skar olmadığı bildirilmiştir [57]. Bu nedenle önceliğin renal skarı belirlemek olduğu, bu nedenle İYE tanısı alan çocuklarda önce DMSA ile renal parankimin değerlendirilmesi, parankimal hasar var ise ancak o zaman VCUG ile reflü değerlendirilmesi önerilmiştir (yukarıdan aşağıya yaklaşım) [58].

Ancak, özellikle 2000 yılından sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile pyelonefrit ve renal skar gelişiminde vezikoüreteral reflünün ve reflüsü olan hastalarda koruyucu antibiyotik tedavisinin yeri tartışılmaya başlanmıştır [59-61]. Bu dönemde farklı bilimsel kurumlar tarafından yeni İYE yaklaşım kılavuzları yayınlanmıştır. AAP ve NICE 2011 ve 2007 yıllarında yayınladıkları kılavuzlarda ilk İYE tanısı alan çocuklarda görüntüleme yöntemi olarak USG'yi önermekte, ancak USG normal ise VCUG ve DMSA'yı (bazı özel koşullar dışında) önermemektedirler [62, 63]. Ancak bu durum renal parankimal hasarı olan bazı çocukların gözden kaçmasına neden olabileceği için eleştirilmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız İYE tanısı alan ve üriner sistem USG'si normal bulunan çocuklarda DMSA sintigrafisi ile renal parankimal hasar saptananların renal parankimi normal olanlardan demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik farklılıkları olup olmadığını araştırmak idi. İkincil amacımız ise, renal parankimal hasar saptanan hastalarda bu hasarın zaman içindeki seyrini değerlendirmek ve izlemde parankimal hasarı sebat eden ve düzelen hastalar arasında benzer karşılaştırmaları yapmak idi.

Piyelonefrit tanısında DMSA, enfeksiyonunun akut fazında veya skar oluşup oluşmadığını belirlemek için, enfeksiyondan 6 ila 12 ay sonra bakılması uygun olduğu bildirilmektedir [8, 64]. Pecile ve ark. [65] APN'li çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada ilk 5 günde çekilen DMSA sonuçlarının %59'unun anormal olduğu bulunmuştur. Aynı hastalara enfeksiyonun 6. ayında tekrarlanan DMSA'ların ancak % 35'inin patolojik olduğu görülmüştür. Yüksel ve ark.'larının [66] yaptığı bir çalışmada da; DMSA yapılma zamanı piyelonefritin başlangıcından sonraki 7 gün ile sınırlandırıldığında bozuk DMSA oranı %62 iken, enfeksiyon başlangıcından sonraki 30 gün olarak sınırlandırıldığında bozuk DMSA oranı %49'a gerilediği görülmüştür. Bizim kliniğimizde izlediğimiz hastalarda DMSA istenme zamanı ilk ateşli İYE'den 6 ay sonradır. Ancak, kliniğimize daha önceden İYE geçirme yakınması ile başvuran olgularda geçmişteki enfeksiyonların renal parankim üzerindeki etkisini değerlendirmek için başvuru anında da DMSA sintigrafisi istenebilmektedir.

İYE sonrasında böbreklerde skar gelişmesi bakımından yaştan önemli bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir. İYE'lerin böbreklere zarar veren etkilerine duyarlılığın yaşla birlikte azaldığı, 5 yaşına kadar olan ve özellikle 1 yaş ve altındaki çocuklarda böbreklerde sekel oluşma riski daha yüksek olduğu bildirilmiştir [67-70]. Yüksel ve ark., 0-14 yaş arasında APN tanılı 201 hastada yaptıkları çalışmada 1 yaşından küçük çocuklarda bozuk DMSA oranı % 22, 1- 5 yaş arasında % 47 ve 5 yaş üzeri çocuklarda %53 olduğu görülmüş [66]. Benzer şekilde Pecile ve ark. da yaştan renal skar gelişimiyle pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişler [65]. Bizim çalışmamızda da ilk DMSA'sı patolojik olanların yaş ortalaması 72 ± 47 ay olup, sintigrafisi normal olan gruptan daha yüksektir. Bu durum, ilerleyen yaş ile birlikte hastaların geçirdikleri İYE sayısının artması ile ilişkili olabilir.

Piyelonefritli çocuklar daha çok ateş yüksekliğiyle karşımıza çıkmakta olup, bu durumla ilgili ve ateşin böbrek skarıyla ilişkisini belirten birçok çalışma mevcuttur. Ateş varlığı böbrek tutulumu olasılığını artırır (duyarlılık,% 53-84; özgüllük,% 44-92) [70] ve altta yatan nefroürolojik anormalliklerin artma olasılığı ve sonuçta böbrek skarlaşması riski ile ilişkili olduğu görüldü [71]. Yine Pecile ve ark.'nın [65] yaptığı bir çalışmada; APN'li 316 çocukta, tedavi öncesi maksimum ateşi $< 38^{\circ}\text{C}$ olan hastaların DMSA sonucu bozuk olanların oranı % 17 iken, ateşi $38- 38,5^{\circ}\text{C}$ olan hastaların oranı % 36, $38,6- 39,5^{\circ}\text{C}$ olan hastaların oranı %60 ve $> 39,5^{\circ}\text{C}$ olan hastaların oranı da %74 olarak saptanmış. Bu çalışmanın aksine, Yüksel ve ark. çalışmasında [66]; DMSA'sı bozuk olan çocukların vücut sıcaklıkları ortalama $38,8^{\circ}\text{C}$ saptanırken, DMSA sonucu normal olan çocukların vücut sıcaklıkları ortalama $38,7^{\circ}\text{C}$ olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda ateşin, renal skar ile ilişkisi Yüksel ve ark.'nın çalışmasındaki gibi, istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı ve her ateşli İYE sonrasında böbreklerde skar oluşacağına dair güvenilir bir parametre olmadığı anlaşıldı.

Tüm enfeksiyonlar genel olarak enflamatuvar yanıtı açar. Bunun sonucunda vücuda sitokinler salgınır. Salınan bu sitokinlerden iştah kaybı ve kilo kaybına neden olur. İYE'nin de temelinde enflamatuvar yanıt olması sebebiyle, sık tekrarlayan İYE öyküsü olan hastalarda izlem sürecinde gelişim geriliği ve VKİ'nde gerileme beklenmekte. Çalışmamızda da benzer bulgular görüldü. hastaların ilk başvuru esnasındaki VKİ'leri SDS olarak hesaplandı. tekrarlayan İYE öyküsü olan

ve DMSA sonucu bozuk olan hastalarda SDS düşük olarak saptandı. bu sonuçlara göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Ancak DMSA sonucu bozuk olan bu hastaların izleminde de, kontrol DMSA'sı bozuk olanlarda SDS düşüklüğü devam etse de SDS'nin renal skara yönelik ipucu vermesi bakımından tek başına anlamlı olmadığı görüldü.

Tekrarlayan İYE olan hastalarda renal skar gelişmesi ilerleyen dönemlerde hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine yol açtığı bildirilmektedir. Böbrek skarı olan çocuklarda hipertansiyon insidansı % 10'dan fazla olarak bildirilmiştir [72-75]. Ayrıca hipertansiyon, DMSA taramalarından elde edilen sonuçların yorumlanmasında da sorunlara neden olabilir. Homojen kortikal DMSA alımı, yeterli renal kan akışına dayanır. Böbrek otonöregülasyon mekanizmaları, hipertansif hastalarda glomerüler filtrasyonu nispeten sabit tutar. [76, 77]. Ancak renal skar varlığında ve bu skarı büyük olması durumunda kan akışında bozulmaya, sonuç olarak da DMSA sonucuna etki etmektedir. Çalışmamızda da hastalarımızın uygun koşullarda ilk geliş ve son izlemlerinde tansiyonlarına bakıldı. Her iki ölçümlerde de yüksek tansiyon tespit edilen hasta sayısı çok az olduğu görüldü. DMSA sonuçlarıyla kıyaslandığında; renal skar varlığı hipertansiyonla korele olduğu söylene de, olaya tersinden bakıldığında tansiyon yüksekliğinin tekrarlayan İYE öyküsü olan hastalarda renal skar varlığına anlamlı olarak işaret etmediği görüldü.

Piyelonefrit sonrası gelişen böbrek skarının, böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır [78-80]. Yapılan çalışmalardan birinde böbrek skarı olan hastaların, toplam izlem süresince, böbrek fonksiyonlarında önemli bir değişiklik bulunmamış. Bizim çalışmamızda da BUN ve kreatinin düzeyleri bakılmış, belirgin bir yükseklik görülmedi. Sonuçlar DMSA sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde anlamlı bir sonuç elde edilmediği görüldü.

Klinik uygulamada, akut faz reaktanları (ESH, CRP ve WBC sayısı) üst ve alt İYE'leri ayırt etme girişiminde yaygın olarak kullanılır. CRP düzeylerinin parankimal enfeksiyon tanısı için iyi duyarlılığa, ancak düşük özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [81, 82]. Garin ve ark. [81], yaptıkları bir çalışmada akut faz reaktanlarının APN tanısında etkinliğini değerlendirmiş; CRP yüksekliğinin (>0,5 µg/ml) sensitivitesi %100 iken spesifitesi %8 olduğu, ESH yüksekliğinin

(>10mm/sa) sensitivitesi %100, spesifitesi % 8, kanda beyaz küre yüksekliğinin (>10⁴ K/μL) sensitivitesinin % 89, spesifitesinin % 27 olduğu görülmüştür. Mohkam ve ark. [83] 1467 hasta üzerinde yaptığı çalışmada da, APN tespitinde CRP yüksekliğinin sensitivitesi % 46.4 , spesifitesi % 54.2 , ESH yüksekliği sensitivitesi % 89.8 , spesifitesi % 16 olduğu görülmüştür. Kanda beyaz küre sayısının >10⁴/μL'den yüksek olmasının böbrek skarıyla anlamlı ilişkisinin olduğunu gösteren yayınlar mevcut [65, 81, 84, 85]. Garin ve ark.'nın [81] yaptıkları çalışmada DMSA sintigrafisi bozuk olan hastalarda kanda beyaz küre sayısı 23880 iken, DMSA sonucu normal olan hastalarda 19990 olarak bulunmuştur. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu sonuca karşıt olarak, Jacobsson ve ark.'nın [84] yaptıkları çalışmada DMSA'sında skar olan ve olmayan hastaların ortalama kanda beyaz küre sayıları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür. Çalışmamızda akut faz yanıtı parametrelerinden ESH ve CRP patolojik DMSA sintigrafisi olan hastalarda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ayrıca CRP düzeyi normal sınırların üstünde olan hastaların oranı da patolojik DMSA grubunda belirgin yüksektir. Dahası, CRP yüksekliği olanlarda persistan renal anormallik sıklığı da daha fazla bulunmuştur. Bu bulgu, İYE saptanan çocuklarda üriner sistem USG normal bile olsa CRP yüksek ise DMSA ile renal parankimal görüntüleme yapılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir.

İYE'lere daha sıklıkla kolonik bakteriler neden olur. Kızlarda, % 75-90 oranında enfeksiyonlara *Escherichia coli* neden olurken, ardından *Klebsiella* spp. ve *Proteus* spp. türleri daha az sıklıkla neden olur [86]. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi ve idrar kültüründe üreyen patojen ile DMSA'da skar varlığı ilişkisi arasında anlamlı bir sonuç bulunmadı.

İdrar nitritleri İYE için çok spesifiktir, ancak her zaman İYE geliştiğinde ortaya çıkmazlar [87]. Nitritler, diyet nitratlarının enterik gram-negatif, enterik organizmalar tarafından dönüştürülmesiyle ortaya çıkar. Ayrıca, tüm üropatojenik bakteriler nitrit üretmez, bu da nitratlara İYE'yi dışlamak için zayıf bir duyarlılık verir. Alternatif olarak, lökosit esteraz, İYE için yüksek bir duyarlılığa sahiptir, ancak son zamanlarda yapılan bir çalışma İYE olan çocuklarda daha düşük bir piyüri insidansına işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda idrar analizi sonuçları hem ilk DMSA çekilen gruplar, hem de ilk DMSA sonucu patolojik olan kontrol DMSA

sintigrafisi yapılan gruplar arasında karşılaştırıldığında; idrar dansitesinin, nitrit varlığının, lökosit esteraz düzeyi, idrarda WBC ve idrarda RBC varlığı, silendir varlığı DMSA’da skar varlığını gösterecek düzeyde anlamlı olmadıkları görüldü.

VUR, alt üriner sistemde var olan bakterilerin üst üriner sisteme transportunu kolaylaştıran ve piyelonefrit gelişmesine neden olan bir rahatsızlıktır. VUR, bebeklerde ve küçük çocuklarda ilk ateşli İYE sonrasında saptanan en sık idrar yolu anomalisidir. İlk ateşli İYE sonrası çocukların% 40'ında bir miktar VUR bulunur [88]. Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Çalışmaları ve İşbirliği Çalışmaları'nın (NAPRTCS) 2008 verilerine dayanarak, reflü nefropatisi çocukların % 8,4'ünde kronik böbrek hastalığının bildirilen nedenidir. [89]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, kronik böbrek yetmezliği sekellerinin % 32.4'ünün VUR'a bağlı nefropatiyle oluştuğu belirtilmektedir [90]. Bu nedenle ileriki dönemlerde oluşturduğu ciddi morbidite ve mortalite göz önüne alındığında İYE ve VUR varlığı ciddi bir şekilde izlenmeli, tedavis yapılmalı ve gerekli süre boyunca profilaksi uygulanmalıdır.

Genel toplumda VUR prevalansı % 1.3 iken, İYE sonrası incelemelerde prevalans % 8'den % 50'ye kadar geniş bir aralıkta değişmektedir. Mohkam ve ark. [83] 1467 APN'li hastayla yaptıkları çalışmada hastaların % 25.9'nda VUR saptanmış. Ülkemizde ise; Yüksel ve ark. [66] yaptıkları bir çalışmada 201 hastada VUR insidansı % 22, Soylu ve ark. [91] İYE nedeniyle başvuran 494 hastada yaptıkları çalışmada VUR insidansı % 36.8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda VCUG yapılan ve ilk DMSA sonucu bozuk olan 49 hastadan 29 (%59.1)'unda VUR saptandı. Öte yandan DMSA sintigrafisi patolojik olamayan 89 hastanın 50 tanesine VCUG yapılmış olup, bu hastalardaki reflü oranı ise %38 idi. Skarlı grupta VUR sıklığı anlamlı ölçüde yüksek idi ve VUR varlığında patolojik sintigrafi bulma olasılığı 2.36 kat artmakta olduğu hesaplandı. DMSA sintigrafisi normal olan hastaların üçte birinde VUR olması, vezikoüreteral reflünün saptanmasının İYE'li hastalarda öncelik olmadığı bilgisi ile uyumaktadır. Öte yandan, DMSA sintigrafisinde patolojisi olan hastaların %60'ında VUR olması, İYE'de önce DMSA yapılması ve sonra VUR araştırılması önerileri ile uyumludur.

2 yaş altındaki hastalar özelinde veriler değerlendirildiğinde ise üriner sistem USG normal bile olsa, İYE ile başvuran bu yaş çocuklarda reflü sıklığı %63 ve reflü varlığında skar sıklığı %32'dir. Bu yaş grubundaki hastaların başvuru anında ilk kez İYE geçiriyor olması olasılığı yüksektir. Bu durum, AAP tarafından 2 yaş altında ilk İYE ile başvuran çocuklarda USG normal ise ek görüntülemeye gerek yoktur şeklindeki önerisine göre yaklaşım yapılır ise reflülü ve renal skarlı çocukların gözden kaçabileceğini düşündürmektedir.

Tekrarlayan İYE'si olan hastaların ileriki dönemlerde böbrek fonksiyon kayıpları yaşamaları riski, geçirdikleri İYE sayısı ve altta yatan anatomik ve fonksiyonel bozukluklarla koreledir. Ektopik böbrek varlığı, VUR olması gibi bozukluklar, hem kolonizasyon, hem de enfeksiyonun alt üriner sistemden üst üriner sisteme taşınması açısından önemlidir. Bunun için hastanın alınan idrar kültür sonucuna göre profilaktik antibiyoterapi başlanmakta ve sıklıkla TMP-SMX veya nitrofurantoin kullanılmaktadır. Çalışmamızda DMSA sintigrafisi patolojik olan 58 hastalardan 52 (%89.6)'sine süpresyon tedavisi başlandı. Kontrol DMSA sintigrafisi patolojik olarak devam eden hastalar içinden de 30 hastadan 28'ine (%93) süpresyon verilmeye devam edildiği görüldü. Bu duruma göre DMSA sintigrafisi patolojik olan hastaların süpresyon tedavisi alması gerektiği düşünülmekle birlikte, süpresyon tedavisinin DMSA sintigrafi sonucu üzerine bir etkinliğinin olmadığı sonucu da çıkarılabilir. Cerrahi ihtiyacı bakımından, ilk DMSA sintigrafisi patolojik olan 58 hastadan 20'sinin cerrahi ihtiyacı olduğu görülmüş olup, bu grup içinde kontrol DMSA sintigrafisi patolojik olarak devam eden 30 hastanın 13'üne cerrahi uygulandığı görüldü. Bu sonuca göre; DMSA sintigrafisi patolojik olan hastalara cerrahi uygulanma ihtiyacı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir birliktelik görülmedi.

Tekrarlayan İYE , çocukluk çağıının önemli hastalıklarındandır ve sonuçları itibariyle önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir nedeni olması sebebiyle erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. İYE semptomlarıyla başvuran hastalara ilk başvuruda ve sonrasındaki izlemde bakılan CRP, ESH, kanda WBC, idrar analizi sonuçlarıyla böbrekte oluşabilecek skar açısından anlamlı belirteç olabilseler de şu ana kadar tek başlarına bu durumu karşılayamamaktadırlar. Bu sebeple görüntüleme yöntemleriyle birlikte

değerlendirmeleri gereklilik arz etmektedir. ancak bu şekilde tekrarlayan İYE komplikasyonlarının önüne geçilebilecektir.



6. SONUÇLAR

İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne idrar yolu enfeksiyonu semptomlarıyla veya idrar kültürüyle kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyon ile başvuran 450 hastadan abdominal ultrasonografisi normal olup, çekilen DMSA sintigrafisi normal veya anormal olan 147 hasta çalışmaya alındı. Daha sonrasında DMSA sonucu bozuk olan 58 hasta, kendi içinde kontrol DMSA çekilerek sonucuna göre normal ve bozuk olarak ayrıca değerlendirildi. Tüm hastaların 25 (%17)'i erkek, 122 (%83)'si kızdı. Yaş ortalamaları $61,7 \pm 46,6$ ay (1 ay- 17 yaş) olarak tespit edildi. Kızların yaş ortalaması 65 ± 44 ay, erkeklerin yaş ortalaması 47 ± 47 ay olarak bulundu. Yaş ve cinsiyete göre dağılımda belirgin bir anlamlılık saptanmasa da; tüm hastaların yaş ortalaması ile ilk DMSA sintigrafisi patolojik olan ve kontrol DMSA sintigrafisi yapılan grubun yaş ortalaması karşılaştırıldığında; ilk DMSA sintigrafisi patolojik kontrol DMSA sintigrafisi yapılan hasta grubunun yaş ortalaması, tüm hastaların yaş ortalamasına göre daha büyük olduğu dikkat çekmiştir. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlı olarak görülmedi.

Her hastaya ilk İYE semptomundan sonra ortalama 16 ay içinde (1 ay- 3 yıl) DMSA sintigrafisi yapıldı. Bu hastaların % 39.4'ünün sonucu patolojik olarak gelmişken, % 60.6'sının DMSA sintigrafi sonucu normal olduğu görüldü. DMSA sintigrafisi patolojik olan hastalardan 39'una, ilk DMSA sintigrafisinden en az 6 ay sonra kontrol DMSA sintigrafisi yapıldı. Bu hastaların % 77'sinin sonucunun patolojik olduğu, %23'ünün normal olarak sonuçlandığı görüldü.

Hastaların ilk başvuru anında, VKİ (SDS ile), kan basınç düzeyleri, BUN, Kreatinin, CRP, ESH, WBC, idrar kültürü, idrar analizi (dansite, nitrit varlığı, lökosit esterase düzeyi, WBC, RBC, idrarda silendir varlığı) değerlendirildi. akut faz yanıt parametrelerinden ESH ve CRP patolojik DMSA sintigrafisi olan hastalarda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ayrıca CRP düzeyi normal sınırların üstünde olan hastaların oranı da patolojik DMSA grubunda belirgin yüksektir. Dahası, CRP yüksekliği olanlarda persistan renal anormallik sıklığı da daha fazla bulunmuştur. Bu bulgu, İYE saptanan çocuklarda üriner sistem USG normal bile olsa CRP yüksek ise DMSA ile renal parankimal görüntüleme yapılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir.

Tekrarlayan İYE, çocukluk çağının önemli hastalıklarında olup, sonuçları itibariyle önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu sebeple erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir. Tanı tetkikleri içerisinde bulunan görüntüleme tetkiklerinden olan DMSA böbrek sintigrafisi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve skar tespiti açısından altın standart olarak görülmektedir.



KAYNAKLAR

1. Paterson, A., *Urinary tract infection: an update on imaging strategies*. Eur Radiol, 2004. **14 Suppl 4**: p. L89-100.
2. Adedoyin, O., B. Oyeyemi, and O. Aiyedehin, *Screening of febrile children on hospital admission for urinary tract infections (UTI)*. African Journal of Clinical and Experimental Microbiology, 2003. **4**(1): p. 56-62.
3. Uhari, M. and M. Nuutinen, *Epidemiology of symptomatic infections of the urinary tract in children*. Bmj, 1988. **297**(6646): p. 450-2.
4. BA, D., *Urinary Tract Infections*, in *Pediatric Nephrology*, N.P. Avner ED HW, Yoshikawa N, Editor. 2009, Springer.
5. Bell, L.E. and T.K. Mattoo, *Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux*. Semin Nephrol, 2009. **29**(4): p. 349-59.
6. Spencer, J.D., et al., *Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA*. Pediatr Nephrol, 2010. **25**(12): p. 2469-75.
7. Nebigil, I. and N. Tumer, *Asymptomatic urinary tract infection in childhood*. Eur J Pediatr, 1992. **151**(4): p. 308-9.
8. Marks, S.D., I. Gordon, and K. Tullus, *Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**(1): p. 9-17.
9. Ataei, N., et al., *Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years*. Pediatr Nephrol, 2005. **20**(10): p. 1439-44.
10. Lee, H.Y., et al., *The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(10): p. 2009-13.
11. Hamoui, N., et al., *Ultrasound fails to delineate significant renal pathology in children with urinary tract infections: a case for dimercapto-succinic acid scintigraphy*. J Urol, 2008. **180**(4 Suppl): p. 1639-42; discussion 1642.
12. Hodson, E.M., et al., *Interventions for primary vesicoureteric reflux*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. Cd001532.
13. Nagler, E.V., et al., *Interventions for primary vesicoureteric reflux*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(6): p. Cd001532.
14. Docimo, S.G., et al., *The Kelalis--King--Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology: The Kelalis--King--Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology*. 2018, CRC Press. p. 103.
15. Winberg, J., et al., *Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood*. Acta Paediatr Scand Suppl, 1974(252): p. 1-20.
16. Abbott, G.D., *Neonatal bacteriuria: a prospective study in 1,460 infants*. Br Med J, 1972. **1**(5795): p. 267-9.
17. O'Doherty, N., *Urinary tract infection in the neonatal period and later infancy*. Urinary tract infection, 1968: p. 113.
18. Littlewood, J.M., P. Kite, and B.A. Kite, *Incidence of neonatal urinary tract infection*. Arch Dis Child, 1969. **44**(237): p. 617-20.
19. JA, O., *Urinary tract infections in children*, in *Paediatrics and Child Health in a Tropical Region*, N.K. Azubuike JC, Editor. 2016: Owerri, Nigeria: African Educational Services. p. 982-9.
20. Bergstrom, T., et al., *Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. XII. Eighty consecutive patients with neonatal infection*. J Pediatr, 1972. **80**(5): p. 858-66.
21. Drew, J.H. and C.M. Acton, *Radiological findings in newborn infants with urinary infection*. Arch Dis Child, 1976. **51**(8): p. 628-30.

22. Kunin, C.M., *The natural history of recurrent bacteriuria in schoolgirls*. N Engl J Med, 1970. **282**(26): p. 1443-8.
23. Shaikh, N., et al., *Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis*. Pediatr Infect Dis J, 2008. **27**(4): p. 302-8.
24. Edlin, R.S., et al., *Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections*. J Urol, 2013. **190**(1): p. 222-7.
25. Fisher, J.F., et al., *Candida urinary tract infections--treatment*. Clin Infect Dis, 2011. **52 Suppl 6**: p. S457-66.
26. Shaikh, N., et al., *Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data*. JAMA Pediatr, 2014. **168**(10): p. 893-900.
27. Najjar, M., C. Saldanha, and K. Bhandari, *Approach to urinary tract infections*. Indian journal of nephrology, 2009. **19**(4): p. 129.
28. *Risk factor of urinary tract infections*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, S. Kliegman, St.Geme, Schor, Editor. 2015. p. 2558.
29. Jenkins, D. and A.S. Woolf, *Uroplakins: new molecular players in the biology of urinary tract malformations*. Kidney Int, 2007. **71**(3): p. 195-200.
30. Bayram, M.T., et al., *TLR-4 polymorphisms and leukocyte TLR-4 expression in febrile UTI and renal scarring*. Pediatr Nephrol, 2013. **28**(9): p. 1827-35.
31. Winberg, J., et al., *Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis*. Pediatr Clin North Am, 1982. **29**(4): p. 801-14.
32. Giovanni Montini, M.D., Kjell Tullus, M.D., Ph.D., and Ian Hewitt, M.B., B.S., *Febrile Urinary Tract Infections in Children*. N Engl J Med 2011. **365**: p. 239- 50.
33. Williams, G.J., et al., *Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2010. **10**(4): p. 240-50.
34. *Sensitivity and specificity of urine analysis methods alone and together*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, S. Kliegman, St.Geme, Schor, Editor. 2015. p. 2559.
35. Ginsburg, C.M. and G.H. McCracken, Jr., *Urinary tract infections in young infants*. Pediatrics, 1982. **69**(4): p. 409-12.
36. Ottolini, M.C., et al., *Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization*. J Pediatr, 1995. **127**(3): p. 368-72.
37. Bensman, A., *Should children with asymptomatic bacteriuria (ABU) undergo imaging studies of the urinary tract?* Pediatr Nephrol, 2002. **17**(1): p. 76-7.
38. Hansson, S., et al., *The natural history of bacteriuria in childhood*. Infect Dis Clin North Am, 1997. **11**(3): p. 499-512.
39. Wettergren, B., et al., *Six year follow up of infants with bacteriuria on screening*. Bmj, 1990. **301**(6756): p. 845-8.
40. Brader, P., et al., *Value of comprehensive renal ultrasound in children with acute urinary tract infection for assessment of renal involvement: comparison with DMSA scintigraphy and final diagnosis*. Eur Radiol, 2008. **18**(12): p. 2981-9.
41. Lavocat, M.P., et al., *Imaging of pyelonephritis*. Pediatr Radiol, 1997. **27**(2): p. 159-65.
42. Ahmed, M., et al., *Dimercaptosuccinic acid (DMSA) renal scan in the evaluation of hypertension in children*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**(3): p. 435-8.
43. Levchenko, E.N., et al., *Role of Tc-99m DMSA scintigraphy in the diagnosis of culture negative pyelonephritis*. Pediatric nephrology, 2001. **16**(6): p. 503-506.
44. Lebowitz, R.L., et al., *International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children*. Pediatr Radiol, 1985. **15**(2): p. 105-9.

45. Montini, G., K. Tullus, and I. Hewitt, *Febrile urinary tract infections in children*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(3): p. 239-250.
46. Wang, Y.T., et al., *Correlation of renal ultrasonographic findings with inflammatory volume from dimercaptosuccinic acid renal scans in children with acute pyelonephritis*. J Urol, 2005. **173**(1): p. 190-4; discussion 194.
47. Ditchfield, M.R., et al., *Time course of transient cortical scintigraphic defects associated with acute pyelonephritis*. Pediatr Radiol, 2002. **32**(12): p. 849-52.
48. *DMSA kidney scintigraphy sample*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, S. Kliegman, St.Geme, Schor, Editor. 2015. p. 2560.
49. Demir, K., et al., *A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: CEDD Cozum/TPEDS Metrics*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017. **9**(2): p. 182-184.
50. Flynn, J.T., et al., *Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics, 2017. **140**(3): p. e20171904.
51. Sobel, J. and D. Kaye, *Urinary tract infections*. Principles and Practice of Infectious Diseases, ed. **3**: p. 582-611.
52. Piepsz, A., et al., *Guidelines for 99mTc-DMSA scintigraphy in children*. Eur J Nucl Med, 2001. **28**(3): p. Bp37-41.
53. Stogianni, A., et al., *Childhood acute pyelonephritis: comparison of power Doppler sonography and Tc-DMSA scintigraphy*. Pediatr Radiol, 2007. **37**(7): p. 685-90.
54. Majd, M., et al., *Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with 99mTc-DMSA SPECT, spiral CT, MR imaging, and power Doppler US in an experimental pig model*. Radiology, 2001. **218**(1): p. 101-108.
55. Hellstrom, M., et al., *Voiding cystourethrography as a predictor of reflux nephropathy in children with urinary-tract infection*. American Journal of Roentgenology, 1989. **152**(4): p. 801-804.
56. Marks, S.D., I. Gordon, and K. Tullus, *Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations*. Pediatric nephrology, 2008. **23**(1): p. 9-17.
57. Ditchfield, M.R., et al., *Vesicoureteral reflux: an accurate predictor of acute pyelonephritis in childhood urinary tract infection?* Radiology, 1994. **190**(2): p. 413-415.
58. Riccabona, M., et al., *Imaging recommendations in paediatric uro-radiology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007*. Pediatric radiology, 2008. **38**(2): p. 138-145.
59. Wheeler, D.M., et al., *Interventions for primary vesicoureteric reflux*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. Cd001532.
60. De Cunto, A., M. Pennesi, and P. Salierno, *Re: Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study: G. Roussey-Kesler, V. Gadjos, N. Idres, B. Horen, L. Ichay, M. D. Leclair, F. Raymond, A. Grellier, I. Hazart, L. De parscau, R. Salomon, G. Champion, V. Leroy, V. Guigonis, D. Siret, J. B. Palcoux, S. Taque, A. Lemoigne, J. M. Nguyen and C. Guyot. J Urol 2008; 179: 674-679. J Urol, 2008. **180**(5): p. 2258-9.*
61. Pennesi, M., et al., *Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial*. Pediatrics, 2008. **121**(6): p. e1489-94.
62. Mori, R., M. Lakhanpaul, and K. Verrier-Jones, *Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance*. Bmj, 2007. **335**(7616): p. 395-397.

63. Infection, U.T., *Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. Pediatrics, 2011. **128**(3): p. 595-610.
64. Montini, G., et al., *Value of imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children: data from Italian renal infection study 1*. Pediatrics, 2009. **123**(2): p. e239-46.
65. Pecile, P., et al., *Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections*. Pediatrics, 2009. **124**(1): p. 23-9.
66. Yüksel S, Ç.N., Çakmak FN, Yüksel G, Kara N, Uncu N et al, *Risk factors of renal damage in children with acute pyelonephritis*. Türkiye Klinikleri J. pediatri, 2007. **16**: p. 158- 164.
67. Spencer, J.R. and A.J. Schaeffer, *Pediatric urinary tract infections*. Urol Clin North Am, 1986. **13**(4): p. 661-72.
68. Gleeson, F.V. and I. Gordon, *Imaging in urinary tract infection*. Arch Dis Child, 1991. **66**(11): p. 1282-3.
69. Martinell, J., et al., *Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13–38 years*. Pediatric Nephrology, 1995. **9**(2): p. 131-136.
70. *Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children*. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics, 1999. **103**(4 Pt 1): p. 843-52.
71. Jakobsson, B. and L. Svensson, *Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection*. Acta Paediatr, 1997. **86**(8): p. 803-7.
72. Wallace, D.M., D.L. Rothwell, and D.I. Williams, *The long-term follow-up of surgically treated vesicoureteric reflux*. Br J Urol, 1978. **50**(7): p. 479-84.
73. Holland, N.H., T. Kotchen, and D. Bhatena, *Hypertension in children with chronic pyelonephritis*. Kidney Int Suppl, 1975: p. S243-51.
74. Heale, W. *Hypertension and reflux nephropathy*. in *Australian Paediatric Journal*. 1977. BLACKWELL SCIENCE 54 UNIVERSITY ST, PO BOX 378, CARLTON VICTORIA 3053, AUSTRALIA.
75. Heale, W., et al., *Familial and hereditary reflux nephropathy*, in *Reflux Nephropathy*. 1979, Masson Publishing, USA, Inc New York. p. 48-52.
76. Hovinga, T.K., et al., *Reversible diminished renal 99m Tc-DMSA uptake during converting-enzyme inhibition in a patient with renal artery stenosis*. European journal of nuclear medicine, 1984. **9**(3): p. 144-146.
77. Peters, A.M., et al., *Two routes for 99mTc-DMSA uptake into the renal cortical tubular cell*. Eur J Nucl Med, 1988. **14**(11): p. 555-61.
78. Wennerström, M., et al., *Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2000. **154**(4): p. 339-345.
79. Piepsz, A., et al., *At what level of unilateral renal impairment does contralateral functional compensation occur?* Pediatric nephrology, 2005. **20**(11): p. 1593-1598.
80. Yiee, J.H., et al., *Does severity of renal scarring on DMSA scan predict abnormalities in creatinine clearance?* Urology, 2010. **76**(1): p. 204-208.
81. Garin, E.H., et al., *Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection*. Pediatr Nephrol, 2007. **22**(7): p. 1002-6.

82. Benador, D., et al., *Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis*. The Journal of pediatrics, 1994. **124**(1): p. 17-20.
83. Mohkam, M., et al., *Technetium Tc 99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy in children with acute pyelonephritis correlation with other imaging tests*. 2010.
84. Jakobsson, B., U. Berg, and L. Svensson, *Renal scarring after acute pyelonephritis*. Arch Dis Child, 1994. **70**(2): p. 111-5.
85. Doganis, D., et al., *Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage?* Pediatrics, 2007. **120**(4): p. e922-8.
86. Edlin, R.S., et al., *Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections*. The Journal of urology, 2013. **190**(1): p. 222-227.
87. Roberts, K.B., *Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. Pediatrics, 2011. **128**(3): p. 595-610.
88. Chesney, R.W., et al., *Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR): background commentary of RIVUR investigators*. Pediatrics, 2008. **122 Suppl 5**: p. S233-9.
89. Smith, J.M., et al., *Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)*. Pediatr Transplant, 2007. **11**(4): p. 366-73.
90. Sirin, A., et al., *Etiology of chronic renal failure in Turkish children*. Pediatr Nephrol, 1995. **9**(5): p. 549-52.
91. Soylu, A., et al., *Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**(12): p. 2227-32.

EK 1: Etik Kurulu Onayı - 1

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
Sayın Prof. Dr. Salih Kavukçu				
Araştırmamızla ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.				
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR			
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
FAKS	0 232 412 22 43			
E-POSTA	etikkurula@deu.edu.tr			
BASVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4857-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEK LİSANS ☐ DOKTORA ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ultrasonografi Bulgusu Normal, Dimerkapto süksinik asit Sintigrafisi Bulgusu Patolojik Olan Üriner Sistem Enfeksiyonlu Çocukların Uzun Dönem Prognozu		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI ADI SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof. Dr. Salih Kavukçu Çocuk Nefrolojisi B.D.		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MURKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Kararı Formu

EK- 2: Etik Kurulu Onayı – 2

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/19-29	Tarih:31.07.2019			
Prof. Dr. Salih Kavukcu'nun soruşturması olduğu "Ultrasonografi Bulgusu Normal, Dimerkaptosülsinikasin Sintigrafi Bulgusu Patolojik Olan Üriner Sistem Enfeksiyonlu Çocukların Uzun Dönem Prognozu" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerçekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyisi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof. Dr. Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Serkan YENER	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemjireliği	DEÜ Hemjirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemjireliği	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Aylin DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Mahmut Cem ERGÖN	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr. Gör. Dr. Kıvanç YÜKSEL	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Bilişim A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	
Av. Esra FIRTINA	Avukat	DEÜ Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	DEÜ Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu