TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Akut pyelonefrit geçirmiş 0-5 yaş arası çocuklarda renal skar tanısında prokalsitoninin prediktiv değeri

Dr.Seymur Karimov

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Y.Tarkan Soygür

ANKARA

2016

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni-Sina Hastanesindeki Üroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince;

Katkı ve desteklerinden dolayı değerli Anabilim Dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Yaşar BEDÜK 'e,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri her türlü sorunumda hem mesleki hem hayata dair derin tecrübe ve deneyimleri ile sınırsız destek, ve yine fikir aşamasından bitimine kadar uzmanlık tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan tez danışmanım Sn.Prof.Dr. Tarkan SOYGÜR'e,

Akademik yaklaşımları ve mesleki tecrübeleri ile aynı klinikte çalışmaktan dolayı kendimi onurlu ve şanslı gördüğüm çok değerli hocalarım Prof.Dr. Sümer BALTACI, Prof.Dr. Önder YAMAN, Prof.Dr. Kadir TÜRKÖLMEZ, Prof.Dr. Çağatay GÖĞÜŞ, Prof.Dr. Kaan AYDOS, Doç.Dr. Berk BURGU, Doç.Dr. Ömer GÜLPINAR ve Yrd.Doç.Dr. Eriz ÖZDEN'e,

Asistanlığımı yaptığım süre içerisinde üzerimizden ilgisini ve emeğini eksik etmeyen, mesleki, bilimsel olarak sayılamayacak katkılarını yoğun olarak hissettiğim ve her daim bir abi olan Uzm.Dr. Evren SÜER ve Uzm.Dr. Mehmet İlker GÖKÇE'ye ,

Tezimin hazırlanmasında yardımını esirgemeyen değerli Uzm.Dr.Onur TELLİ 'ye,

Rotasyon yaptığım kliniklerdeki anabilim dalı başkanı , başasistan ve uzmanlara,

Eğitimim süresince beraber çalıştığımız asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Ve herşey için, doğduğum günden beri sevgi ve sıcaklıklarını her zaman yanımda hissettiğim, bana ait tüm güzel şeyleri borçlu olduğum, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip, haklarını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim, her zaman yanımda olan, yaşama umutla bağlanmış değerli aileme, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Seymur KARİMOV

KISALTMALAR

ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu

E.Coli : Esherichia Coli

VUR: Vezikoüreteral Reflü

THP: Tamm-Horsfall Proteini

PNL: Polimorfonükleer Lökositler

PCT: Prokalsitonin

IL: İnterlökin

Ig: İmmünglobulin

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-Reaktif Protein

USG: Ultrasonografi

İYE:İdrar Yolu Enfeksiyonu

İVP: İntravenöz Pyelografi

İRR:İntrarenal Reflü

HT: Hipertansiyon

VCUG: Voiding Sistoüretrografi

DMSA: Dimerkaptosuksinik Asit

MAG-3: Mercaptoasetiltriglisin

VUS: Voiding Ürosonografi

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetersizliği

RNC: Radyonüklid Sintigrafi

RPS: Renal Parankimal Skar

RN:Reflü Nefropatisi

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasiyonu

İÇİNDEKİLER

Giriş.....1

Genel Bilgiler.....2

Tanımlamalar

Epidemiyoloji

Patogenez

Klinik

Tanı

Tedavi

Takip

Vezikoüreteral Reflü 7

Akut Pyelonefrit 32

Prokalsitonin.....36

C-Reaktif Protein 39

Eritrosit Sedimentasyon Hızı.....40

DMSA sintigrafi.....43

Gereç ve Yöntem..... 47

Bulgular.....49

Tartışma.....56

Sonuç.....58

Özet.....59

Abstract 61

Kaynaklar.....63

GİRİŞ

Akut pyelonefrit (APN) daha çok böbrek parankimini ilgilendiren bakteriyel bir enfeksiyondur. Başlıca semptomları lomber ağrı, ateş, kostovertebral açı hassasiyeti ve piyüridir. Etken genelde gram (-) enterik bakterilerdir. APN ürolojik aciller içine girer.

Acilen tedavi edilmezse öncelikle böbrek parankim kaybına daha sonra sepsis ve ölüme sebep olabilirler.APN tanısı klinik bulgular, laboratuar testleri ve görüntüleme tetkikleriyle konur.

APN çocuklardaki İYE'nun en ağır şeklidir ve irreversibl renal parankimal zedelenme için büyük bir potansiyel oluşturur. Küçük çocuklarda semptom ve bulgular spesifik değildir. Nonspesifik bulgular huzursuzluk, kötü beslenme, kilo alamama, sarılık, kötü kokulu idrar, kusma ve ishal olabilir. Ateş semptomatik hastaların çoğunda vardır. Daha büyük çocuklarda ateş, yan ağrısı, ve kostavertebral açı hassasiyeti, pyüri ve pozitif idrar kültürü ile birliktedir.

Henüz kanıtlanmamış olsa da akut pyelonefrit geçirmiş çocuklarda kanda yüksek prokalsitoninin değerlerinin böbrekte gelişen erken hasar ile ilişkili olduğı düşünülmektedir.

Çocukluk çağı enfeksyonlarının etiyolojisinde özellikle de bakteriyel-viral ayırımını saptamada kolay ve pratik uygulanabilen parametrelerin araştırıldığı pek çok çalışma yapılmaktadır.Son yıllarda bu çalışmaların prokalsitonin üzerinde yoğunlaşdığı dikkati çekmektedir.PCT ile iligili son yıllarda çok yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen halen enfeksiyonlar için belirli bir cutt-off değeri üzerinde fikir birliği yoktur.

Bu prospektiv çalışmanın amacı prokalsitoninin kandakı değerine göre Böbrek Kortikal Sintigrafisine gerek kalmadan böbrekte gelişen erken hasar belirlenecek ve buna uygun gerekli tedavi planı yapılacaktır.

GENEL BİLGİLER

TANIMLAMALAR

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE): Üretra, mesane, üreter, toplayıcı sistem veya böbrek parankiminde enfeksiyon ve inflamasyon varlığı olarak tanımlanır.

Anlamlı bakteriüri: Bakteriüri ÜSE'nin temel özelliğidir. Ancak üretral, vaginal ya da periüretral floranın bulaşması nedeniyle sağlıklı kişilerin idrarında da bakteri bulunabilmektedir. Uygun hijyenik koşullarda elde edilen orta akım idrarında veya sonda ile alınan idrar örneğinde 10^5 (100 000/mm^3) üzerinde bakteri kolonisinin tespiti anlamlı kabul edilmektedir. Suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneğinde tek mikroorganizma bile anlamlıdır (1).
Asemptomatik bakteriüri: Herhangi bir semptom olmaksızın idrar yollarında bakteri bulunması durumudur. Sağlıklı çocuklarda rutin sağlık taramalarında görülen bu duruma okul çağındaki kız çocuklarında daha sık rastlanır.

Semptomatik ÜSE: İdrar örneğinde bakteri bulunan hastada dizüri, sık sık ve zorlanarak idrar yapma ve/veya ateş, karın ağrısı gibi şikayetlerin bulunmasıdır (1).

1-) Alt ÜSE (Sistit): Mesane mukozasının inflamasyonudur. İdrar yaparken zorlanma ve sık idrar yapma gibi şikayetlerle kendini gösterir. Sıklıkla ateş eşlik etmez.

2-) Üst ÜSE (Piyelonefrit): Renal parankimin inflamasyonudur. Ateş, kusma, karın ağrısı gibi sistemik şikayetler ön plandadır.

Akut üretral sendrom: İdrarda anlamlı bakteriüri olmaksızın dizüri, sık idrara çıkma isteğiyle giden klinik durumu gösterir.

Rekürren ÜSE: Semptomsuz dönemlerle birbirinden ayrılan, tekrarlayan ÜSE epizodları söz konusudur. Sıklıkla farklı mikroorganizmalar ya da aynı mikroorganizmanın farklı suşları etkendir.
ÜSE relapsı: Uygun antibiyotik tedavisine rağmen üriner sistemde aynı tür ve suşta mikroorganizma bulunmasıdır. Sıklıkla altta yatan anatomik bozukluk bulunmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Üriner sistem enfeksiyonları çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır.Çocukluk yaş grubunda üst solunum yolları enfeksiyonlarından sonra en sık rastlanılan enfeksiyonlar üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Üriner sistem enfeksiyonu semptomsuz seyredebildiğinden kesin insidansı saptamak ancak toplum taramaları ile mümkün olmaktadır. Reddy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ÜSE kızlarda prevalansı %8.1 olarak bulunmuştur (2). Kız çocuklarının %5'i ilk ve orta öğretim dönemlerinde en az bir kez üriner sistem enfeksiyonu geçirmektedir (3).
Yeni doğan dönemi dışında üriner sistem enfeksiyonu kızlarda erkeklere oranla daha sık görülür (4,5). Bunun nedeni kızlarda üretranın daha kısa oluşu ve fekal bulaşma ile asendan enfeksiyonun kolaylıkla oluşmasıdır. Yaşamın ilk 3 ayında çok belirgin olan erkek predominansı azalarak 1 yaşına kadar devam eder. Sünnetsiz erkek çocuklarda insidans, sünnetli çocuklara göre 10 kat fazladır. 2-14 yaş arasında semptomatik ÜSE sıklığı erkek çocuklar için 1.6/1000/yıl, kız çocuklar için 3.8/1000/yıl olarak hesaplanmaktadır. ÜSE'ında erkek /kız oranı ilk 1 yaşta 2.8-5.4/1; 1 yaşından sonra 1/10 olarak tespit edilmiştir (3,4,5,6,7).

Piyelonefrit için ilk atağın en sık görüldüğü dönem yaşamın ilk 2 yılıdır.Buna karşın ilk sistit atağı hem kız hem erkek çocuklarda 2-4 yaş arasında olmaktadır.
Asemptomatik bakteriüri sıklığı term yenidoğanlarda %1, pretermlerde ise %3 civarındadır. Yaşamın ilk 3 ayında asemptomatik bakteriüri erkek çocuklarda, kızlardan daha sık görülmektedir (7). 1 yaşına kadar çocuklar takip edilip kümülatif insidans hesaplandığında erkek çocuklarda %2.5, kız çocuklarda %0.9 oranı ile karşılaşılmaktadır. Okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalarda kızlarda %2.5 oranı saptanmış erkek çocuklarda ise asemptomatik bakteriüri hemen hemen hiç görülmemiştir. 6-18 yaşları arasında da benzer sonuçlar bulunmuştur (7). Erkek çocuklarda asemptomatik bakteriüri çalışmalarda %0.2' den sık görülmemektedir.
Hastaneden kazanılmış ÜSE çocukluk çağında çok nadir görülmektedir.Hastaneye yatmış her 1000 pediatrik hastadan 14.2'sinde ÜSE görülmektedir.Vücutta yabancı cisim bulunması (özellikle idrar kateteri) nasokomial ÜSE riskini ciddi olarak arttırmaktadır.

ETYOLOJİ:

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık rastlanılan etkenler gram negatif enterik bakterilerdir. Tüm yaş gruplarında, asemptomatik bakteriüride, semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarında en sık neden Esherichia Coli (E. Coli)'dir (3,4,8,9,10,11). Kız çocuklarında enfeksiyonların %75-90'ının nedenidir. E.Coli'nin geçirilen ilk enfeksiyonda etken olma olasılığı çok yüksek olmakla birlikte ikinci ve daha sonra enfeksiyonlarda bu sıklık giderek azalır (2,12). Diğer etkenler Klebsiella, Enterobakter, Proteus, Stafilokok, Psödomonas, Sitrobakter, Serratia ve Providensia'dır (13,14). Bazı serilerde bir yaşın üzerindeki erkeklerde proteus ssp.'nin E. coli kadar sık görülebildiği bildirilmiştir (15). Özellikle obstrüktif üropati ve konjenital renal anomalisi olan erkek çocuklarda proteus ssp.'nin etken olduğu idrar yolu enfeksiyonuna sık rastlanır (3,16,17). Gram pozitif bakterilerin %10 oranında ve daha çok erkeklerde etken olabileceği bildirilmektedir (18). Anaerobik organizmalar nadir olarak etken olabilir. İdrar yolu enfeksiyonlarında viral ve fungal etkenler de gözlenebilir: Adenovirüsler özellikle erkeklerde olmak üzere çocuk hastalarda hemorajik sistitte önemli oranda rol oynamaktadır (19,20).
Mantarlar, özellikle Candida albicans böbrekte kolonize olabilmekte üreterlerde mantar kümeleri tarafından tıkanmalar oluşabilmektedir (21). Fungal nedenli idrar yolu enfeksiyonlarına daha çok immun sistemi baskılanmış, uzun süre antibiyotik kullanan ve uzun süre kateter uygulanan çocuklarda rastlanmaktadır (22,23). Tüberküloz basillerinin de kronik üriner sistem enfeksiyonlarına yol açabildikleri unutulmamalıdır (3,24).
İdrar yolu enfeksiyonlarında birden fazla etkenin saptanması genellikle kontaminasyonu düşündürmekle birlikte, kronik ve rekürren enfeksiyonlarda, üriner instrumantasyonlardan sonra gelişen idrar yolu enfeksiyonlarında birden fazla etken saptanabilir (3). Üriner sistemin yapısal bozukluklarının varlığında (obsrtüktif üropati, konjenital anomaliler, nörojenik mesane gibi) etken olarak daha sıklıkla proteus ssp., pseudomonas ssp., klebsiella ssp. ve entorobakter ssp. saptanır (3,25).

PATOGENEZ :

Üretranın distal kısmı hariç üriner sistem sterildir. Bakterilerin üriner sisteme invazyonu ve yayılması üç yolla olmaktadır. Bunlar asendan yol, hematojen yol ve lenfatik yoldur. ÜSE'lerin %99'u asendan yolla meydana gelmektedir. Pek çok üropatojen üriner yolla girer, üretra yolu ile yukarı çıkar ve mesaneye ulaşır. Üropatojenlerin çoğu kolon florasından kaynaklanmakla birlikte vajinal rezervuarın üropatojenler için önemli bir kaynak olduğu unutulmamalıdır. ÜSE' nin kız çocuklarında çok daha sık görülmesi vajinal floranın ve asendan yolun önemini ortaya koymaktadır. Yenidoğan döneminde bakteriler üriner sisteme çoğu defa hematojen yayılım sonucunda yerleşir. 3 aydan küçük ÜSE'li infantların yaklaşık %30'unda bakteriyemi belirlenmiştir.Daha büyük çocuklarda hematojen yayılıma bağlı ÜSE virülan mikroorganizmalara bağlı sepsislerden sonra gelişir.
Candida fungemisine bağlı olarak böbreklerin enfekte olabildiği bilinmektedir. Ancak üriner sistem enfeksiyonlarının en sık görülen patojenleri olan gram negatif enterik basillerin intravenöz olarak verildiği deneysel çalışmalarda piyelonefrit gelişiminin çok kolay olmadığı gözlenmiştir, bu durumun ÜSE gelişiminde anatomik bozuklukların önemine işaret ettiği düşünülmektedir (3).
Daha sonraki yaşlarda mikroorganizmaların üriner sisteme ulaşması hemen daima asendan yolla olur.Asendan yolla mesaneye ulaşan bakteri burada çoğalır. Ardından üreter, renal pelvis ve parankime doğru ilerler. Bu hareketlilik vezikoüreteral reflü (VUR) varlığında daha belirgin olmaktadır. Gram negatif etkenlerin salgıladığı endotoksinler üriner peristaltizmi engelleyerek retrograd yayılımı kolaylaştırmaktadır. Mikroorganizmaların üst üriner sisteme ulaşmasının diğer bir yolu olduğu düşünülen lenfatik yolun önemine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.
Üriner sistem enfeksiyonlarının patogenezinde konak savunma mekanizmaları ve bakteri virulansı arasındaki denge önemli rol oynamaktadır(26).
ÜSE gelişimini etkileyen faktörleri şu şekilde sınıflayabiliriz (3,26):

1- Konağa ait faktörler
   a) Konak savunma mekanizmaları
   b) Konağa ait predispozan faktörler
2- Mikroorganizmaya ait faktörler

Konak Savunma Mekanizmaları

1) İdrar Akışı ve Miksiyon :

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

2) İdrarın Kimyasal Özellikleri :

İdrar bakteriler için uygun bir kültür olmasına rağmen antibakteriel özellikleri daha ön plandadır. İdrarın antibakteriyel aktivitesi yüksek üre konsantrasyonu,osmolalitenin yüksek olması, pH'nın düşük olmasına bağlıdır. İyonize olan hippurik asit ve beta hidroksibütirik asit gibi organik asitler pH'ya bağlı antibakteriyel aktiviteden sorumludurlar. İdrarda bulunan en yaygın yapı hippurik asittir ve bakteriyostatik etki gösterir. Mandelik asit diğer bir önemli

pH düşürücüdür. İdrarda bulunan düşük molekül ağırlıklı poliaminler E. Coli tip 1'in hemaglütinasyonu ve yapışmasını engellemektedir. Bu koruyucu özelliklerinin yanında idrara ait iki özellik enfeksiyona yatkınlığı artırmaktadır.Bunlar idrarda glukoz bulunması ve osmoprotektan özellik gösteren "prolin betain " ve "glisin " dir.

3) Mukozaya Ait Antibakteriyel Özellikler:

Üriner sistem mukozasının intrensek antibakteriel etkinliği çok uzun süreden beri bilinmektedir. Epitelyal hücreler E. Coli için bakterisidal etkili moleküller salgılamaktadır. Tekrarlayan ÜSE geçiren hastalarda temel problemin bu koruyucu moleküllerin salınımındaki eksikliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (28). Mesane mukozasını saran mukopolisakkarit yapıdaki tabaka bakteriel yapışma ve kolonizasyonu engellemektedir. Bu sayede mikroorganizmalar epitele yapışamamakta ve idrarın yıkayıcı etkisi ile atılmaktadır .

4) Üriner Sistemdeki İnhibitör Maddeler :

İdrarda bulunan reseptör benzeri çözünebilir moleküller mikroorganizma ile yarışmaya girerek bunların mukozaya yapışmasını engellemektedir. Bunların en önemlisi Tamm-Horsfall Proteinidir .Tamm-Horsfall Proteini (THP): Henle kulbu ve distal tubulden idrara salınır.İdrara sekrete edilmiş çözünebilir THP tip 1 fimbria taşıyan E. Coli için reseptör matriksi gibi davranarak mikroorganizmanın üroepitele yapışmasını yarışmalı olarak engeller. Bu konu ile ilgili olumsuz bir durum şudur ; büyük agregatlar şeklinde bulunup üroepitelyumun üzerini kaplayan THP ise bakterilerin yapışmasını ve kolonizasyonunu sağlayarak enfeksiyona zemin hazırlar. Ayrıca THP nötrofillere bağlanarak fagositozu, kompleman aktivasyonunu ve araşidonik asit metabolizmasını artırmaktadır. Bazı E. Coli suşlarının artmış virülansının THP afinitesinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu bilgilerin tersine olarak yetişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda azalmış THP düzeyleri ile ÜSE sıklığında artma tespit edilmemiştir .

5) İnflamatuar Yanıt :

ÜSE'nin başlangıcında bakterinin mukozaya yapışması ile birlikte polimorfonükleer lökositler (PNL) önce mukozaya ardından idrara infiltre olur.Enfeksiyonun ilk basamaklarında çok etkili olmayan PNL'ler özellikle doku invazyonunu engellemede etkilidir. Yapılan hayvan çalışmalarında mesane mukozasına PNL kemotaksisi ile bakterilerin yok edilmesi arasında ilişki gösterilmiştir. Üroepitelyal hücreler salgıladıkları kemotaktik faktörler ve adezyon molekülleri ile PNL göçüne katkıda bulunur (26,27). Bu hücreler kuvvetli kemotaktik özelliği bulunan İnterlökin-8 (IL-8)'in önemli kaynağıdır.İdrar İL-8 düzeyi ile nötrofil sayıları arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir.

6) Sitokin Cevabı :

Serum sitokin düzeyi ile idrar sitokin düzeyi arasındaki zayıf ilişki ÜSE'nin engellenmesinde önemli rolü olan sitokinlerin üriner sistemde lokal olarak üretildiğini düşündürmektedir. ÜSE'li olgularda idrarda yüksek oranda bulunan iki sitokinden IL–6 akut faz yanıtını başlatmakta, IL–8 ise lökosit kemotaksisine neden olmaktadır.

7) İmmün Sistemin Etkisi :

Piyelonefritte serum ve üriner antikor yanıtı belirgin düzeyde ortaya çıkarken sistitte bunun daha az görülmesi enfeksiyonun yüzeyel karakterini ve immün reaktif hücrelerin olaya yeterince katılmadığını düşündürmektedir. E. Coli'nin neden olduğu piyelonefrit olgularında P fimbria, O somatik, K kapsül antijenlerine karşı spesifik immünglobulin G ve M yapısında antikorlar gösterilmiştir. Antikorların asıl koruyucu etkileri derin parankimal bakteriel enfeksiyonlar üzerinedir. Parankimde oluşan antikor yanıtının lokal doku hasarını azalttığı ve bakteriel yayılımı engellediği gösterilmiştir (26). ÜSE'de hücresel immün sistemin etkinliğine dair kayda değer kanıt yoktur.

Konağa ait Predispozan Faktörler

1) Üriner sistem anomalileri: Bu bozukluklardan en sık rastlanılanlar vezikoüreteral reflü, obstrüktif lezyonlar, renal hipoplazi, displazi, böbreğin kistik hastalığı gibi konjenital anomalilerdir.

2) Veziko üretral reflü: Bir tanı değil, radyolojik bulgudur. Çok önemli bir predispozan faktördür. Reflü saptandığında buna yol açan nedeni araştırmak gerekir. VUR'a yol açan nedenler primer ve sekonder nedenler olarak sınıflandırılır.

-Primer nedenler: Primer veziko-üreteral anomaliler, komplet üreteral düplikasyon, ektopik üreter, ektopik üreterosel.

-Sekonder nedenler: İltihap, infravezikal lezyonlara bağlı obstrüksiyon (posterior üretra valvleri), nörolojik bozukluklar, iyatrojenik nedenler.

Bunlardan en sık görülen primer neden, özellikle intramural üreterin kısa oluşudur.

Üriner sistem enfeksiyonlarında reflü görülme sıklığı %25-35'dir.Üriner sistem enfeksiyonu ve VUR olan çocuklarda %20-40 oranında renal skar gelişebilir. Çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir.

3) Obstrüksiyon: Doğumsal bir anomali, taş ya da nörojen bir nedenle oluşan obtrüksiyon sonucu idrar yollarında akım bozulur ve bu ortamda mikroorganizmalar kolaylıkla çoğalarak enfeksiyona yol açabilirler.

4) Kız çocuklarda üretranın kısa oluşu: Kız çocuklarda üretra 2 cm'den daha kısadır. Hijyenik koşullara dikkat edilmemesi, kıl kurdu infestasyonuna bağlı lokal iltihap ve özellikle temizliğin anal bölgeden vulvaya doğru silinerek yapılması mikroorganizmaların üretradan girmelerini ve enfeksiyonlara yol açmalarını kolaylaştırır.

5) Kateterizasyon ve enstrümentasyon: Üretranın alt kısımlarında her zaman var olan enfeksiyon etkenleri steriliteye çok önem verilerek yapılan kateterizasyon ve enstrümentasyonla bile mesaneye taşınabilir ve enfeksiyona yol açabilir.

6) Böbrek medüllası ile ilgili yapısal ve kimyasal faktörler: Asendan olarak gelişen bir üriner sistem enfeksiyonunda, enfeksiyon etkenleri böbrek dokusunun önce medülla kısmına ulaşırlar. Medüllada dolaşımın daha az oluşu, hipertonisite ve kompleman sisteminin inhibisyonuna yol açan amonyağın varlığı enfeksiyon gelişimine yardımcı olur. Medüllanın hipertonik oluşu L formlu bakterilerin yaşamını kolaylaştırır. Gut, nefrokalsinoz, A hipervitaminozu, diyabet gibi hastalıklarda ve hipopotasemide böbrek dokusunda oluşan yapısal değişiklikler piyelonefritin oluşmasında hazırlayıcı rol oynarlar.

7) Üriner sistemdeki yapısal ve fonksiyonel bozukluklar: Üriner sistemde, anatomik veya fonksiyonel olarak idrar akımını engelleyen lezyonlar staza yol açarak enfeksiyonu kolaylaştırır.

8) Diğer: köpük banyosu, dar ve sıkı giysiler, sünnetsiz erkek çocukları (3,26).

Mikroorganizmaya ait Faktörler

1) Bakteri sayısı: Bakteri sayısı arttıkça enfeksiyonun meydana gelmesi kolaylaşır. Enfeksiyon oluşturabilecek bakteri sayısı etkilenen bölgeye göre değişiklik gösterir. Böbrek medullasında pH düşük, osmolarite yüksek olduğu için lökosit fonksiyonları yetersizdir, bu nedenle medullada enfeksiyon gelişebilmesi için gerekli bakteri sayısı kortekste enfeksiyon yapabilecek bakteri sayısından çok azdır.
2) Bakteri özellikleri: Normal kolon florasında bulunan üropatojen olmayan E.Coli'ye kıyasla üropatojen E. Coli bazı spesifik virülans özelliklerine sahiptir.
a) Bakteriel Adezyon (Adezin): Adezyon özellikleri ÜSE geliştirme potansiyelini belirleyen en önemli özelliklerdir. Adezyon için bakteri yüzeyinde bulunan spesifik reseptörler (adezin) ile konak hücre reseptörleri arasında spesifik bir etkileşim olması gerekmektedir.
b) Hemolizin: Eritrositler başta olmak üzere PNL ve renal tübüler hücreler için de toksiktir. İnvaziv enfeksiyonlarda görülen mukozal harabiyetten sorumludur. Yapılan çalışmalar hemolizin üreten E. Coli tarafından oluşturulan akut piyelonefritler ile düşük hemoglobin düzeyleri arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (2,28).
c) Aerobaktin: Üropatojen E. Colilerde sıklıkla bulunan demir bağlayan bir proteindir. Aerobik metabolizmanın devamı çoğalma için gereklidir. Akut piyelonefrite neden olan etkenlerde aerobaktin düzeyi asemptomatik bakteriüri yapan etkenlerdekinden daha yüksek bulunmuştur.
d) Kapsüler polisakkarit: Tüm bakteriler için iyi bilinen bir virülans faktörüdür. Kompleman aktivitesi ve fagositoza karşı koruyucu etki gösterir.
e) Endotoksin: Gram negatif bakteri hücre duvarından kaynaklanır, inflamatuar yanıtı başlatır, ayrıca üriner peristaltizmi azaltarak enfeksiyonun yayılımını kolaylaştırır.
f) Hareketlilik: Hareketli bakteriler idrar akımına rağmen yukarı doğru ilerleyerek üst üriner sisteme kolayca yerleşebilmektedirler.
g) Üreaz: Proteus gibi bazı bakterilerin yaptığı ÜSE'ler ile üreaz üretimi arasında paralellik saptanmıştır.
Anlatılan virülans faktörleri özellikle anatomik ya da fonksiyonel bozukluğu olmayan kişilerde görülen enfeksiyonlarda önemlidir. VUR ya da başka üriner anomalisi olan hastalarda bu faktörlere sahip olmayan bakterilerde enfeksiyon etkeni olabilirler.

Vezikoüreteral Reflü

Vezikoüreteral reflü, idrarın üreterovezikal bileşim yeri yetersizliğine bağlı mesaneden üretere geriye kaçışını ifade eder. Pediatrik nefroloji ve cerrahi ünitelerinin en sık karşılaştıkları hastalıklardan birisidir. VUR ile ÜSE arasında çok güçlü bir ilişki mevcuttur. Tanıda gecikme veya yetersiz tedavi sonucu tekrarlayan ÜSE hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, reflü nefropatisi ve kronik böbrek yetersizliği gelişebilmektedir (54). VUR doğumsal anomali, enfeksiyon, anatomik ve fonksiyonel nedenlerle ilişkili olarak gelişebilir. Normal koşullar altında üreterovezikal bileşim yeri idrarın mesane içine girmesine izin verdiği halde özellikle işeme sırasında idrarın üretere geriye kaçışına engel olur. Bu şekilde böbrek hem mesane içindeki yüksek basınçtan hem de enfekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur. Bu mekanizma yetersiz olduğunda üriner enfeksiyon gelişme olasılığı artar ve piyelonefrit kaçınılmaz hale gelir.

Tarihsel Açıdan VUR

VUR, antireflü mekanizmanın ilk olarak Galen tarafından ileri sürüldüğü ve hidrodinamiğinin fiziki kurallarıyla çizimlerle Leonardo da Vinci tarafından gösterildiği orta çağdan beri bilinmektedir (Schultheiss, 1999) (55) ancak 19. yüzyıl sonlarında tanımlanmıştır.

İnsidans

VUR'un toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1'dir (56,57) İnsidansı yaş küçüldükçe artar. Yaş ile birlikte mesanenin büyümesiyle üreterin mesane duvarı içinde katettiği mesafenin artmasıyla reflü sıklığı azalır. Baker ve arkadaşları bir yaşından küçük ÜSE tanısıyla araştırılan çocuklarda VUR sıklığını %70 olarak bulurken aynı oran 4 yaşta %25, 12 yaşta %15 olarak bildirilmiştir (58).
ÜSE tanısı alan çocuklarda VUR oranı %30-50 arasındadır (59,60) Reküren ÜSE tanısı alan çocukların ortalama %35'inde VUR vardır. ÜSE tanısı almayan çocuklarda ise bu oran %0.4-1.8 arasındadır (61). VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde reflü görülme sıklığı %25-45'dir (62,63). VUR tanılı vakaların %30-60'ında renal parankimal skar tespit edilmiştir (64).
Deneysel çalışmalar, VUR ve yüksek intravezikal basınç birlikteliğinin enfeksiyon olmadan da reflü nefropatisine yol açabildiğini göstermiştir (65).
Reflü nefropatisi çocuklarda hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, böbrek yetersizliği gibi önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının etiyolojisinde %5-12 oranında reflü nefropatisi saptanmıştır ve bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (66,67,68).
Antenatal hidronefrozu saptanan infantlarda VUR sıklığının arttığı bilinmektedir. Prenatal olarak hidronefroz ya da diğer renal bozuklukların saptandığı çocukların %42'sinde postnatal dönem değerlendirmesinde reflü saptanmaktadır. Antenatal dönemde takip edilip postnatal dönemde reflü saptanan çocukların reflü derecesi daha yüksek ve sıklıkla da bilateraldir.

Cinsiyet Dağılımı

Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda VUR'un daha sık görülmesinin nedeni, bu dönemde erkeklerde konjenital infravezikal obstrüksiyonların daha fazla görülmesi olabilir (69).
Antenatal hidronefroz nedeniyle araştırılan çocuklar içinde VUR erkeklerde daha sık görülmektedir, posnatal doğrulanmış VUR'u olan vakaların %70-80'ini erkekler oluşturmaktadır (69-72). VUR, ÜSE nedeniyle araştırılan çocuklar içinde kızlarda daha sık görülmektedir, 6 aylıktan sonra reflü ile enfeksiyonun birlikteliğinin kız/erkek oranı 10/1'dir (71,73,74).

Irk Dağılımı

VUR beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Beyaz kız çocuklarında reflü görülme sıklığının siyahlara oranla 10 kat fazla olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte VUR'un spontan düzelme oranı açısından ırklar arasında fark görülmemektedir (75-77).

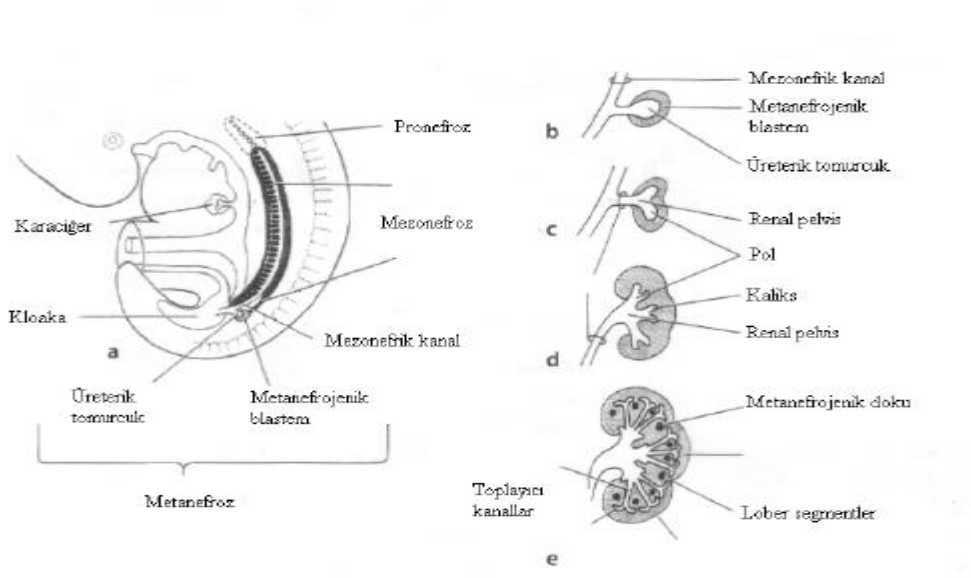
Ailesel Dağılım

VUR'un ailesel özelliği hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. VUR'un genitoüriner sistemin en sık görülen kalıtımsal hastalığı olduğu iddia edilmiştir (78). VUR tanısı alan

hastalarda kardeş taraması istenmelidir, genel populasyonda %1 olan VUR oranı, VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde %25-45 arasında bildirilmiştir (78). Connolly VUR tanısı alan çocukların asemptomatik kardeşlerinde reflü insidansını %36,5 olarak bildirmiştir (79).
Başka bir çalışmada Noe, VUR tanısıyla izlenen çocukların kardeşlerinde yaptığı taramada %34 VUR saptamış ve 1,5 yaşın altındaki çocuklarda bu oranın daha yüksek olduğunu (%46) bildirmiştir (80). Kaefer, 46 çoğul gebelik vakasında VUR tanısı alan çocukların kardeşlerinde reflü taraması yaptığında 23 vakada (%50) VUR saptamıştır (81). Aynı çalışmada ikizler, monozigotik ve dizigotik ikizler olarak ele alındığında; monozigotik ikizlerde %80, dizigotik ikizlerde %35 oranında reflü saptanması VUR'un genetik geçiş ile ilişkisini desteklemektedir. Reflü tanılı annelerin %50-66'sının çocuklarında da reflü saptanmıştır (82). PAX genleri (transkripsiyonel düzenliyeci faktör) ile yapılan çalışmalar, VUR'da otozomal dominant geçişi desteklemektedir (83). PAX genleri vücutta doku ve hücrelerin spesifikleşmesini sağlar (84). PAX-2 özellikle böbrek hücrelerinde eksprese edilir ve üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin gelişmesini sağlar (85). PAX-2 geni hasara uğratılmış farede metanefritik arrest ve megaüreter gözlenmesi üreteral gelişim ve VUR'da PAX-2 genlerinin rol oynadığını desteklemektedir (86).

Embriyoloji

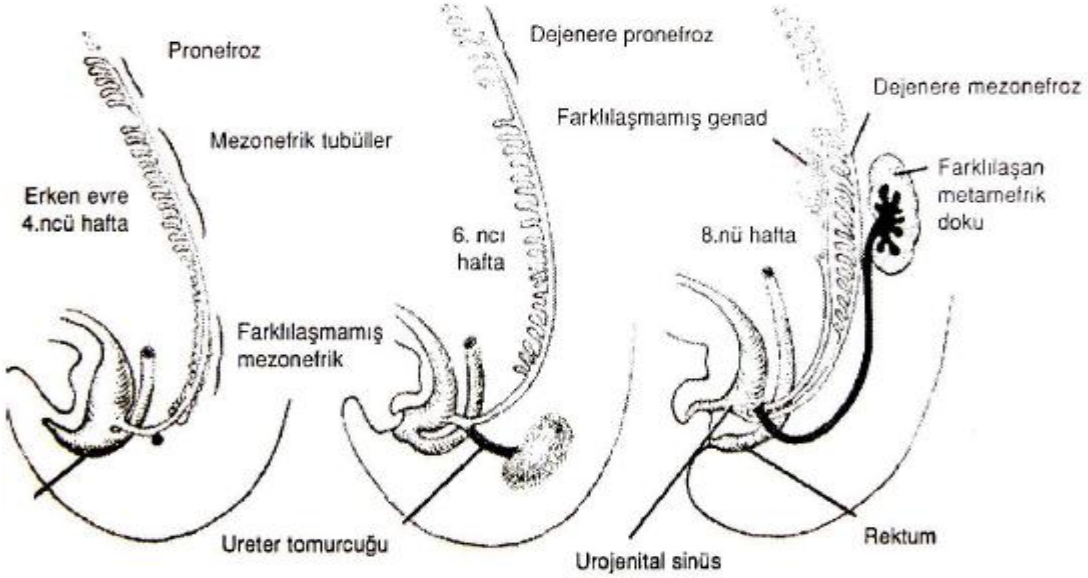
1. Nefrik sistem: Ürogenital sistem, farklı işlevlere sahip iki kısımdan oluşur: Üriner sistem ve genital sistem. Bu iki sistem embriyolojik ve anatomik olarak içiçedir. Her iki sistemde karın boşluğunun arka duvarında yer alan ortak bir mezodermal kabarıklıktan (mezoderm) gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir boşluğa, kloakaya, açılır. Mezoderm alt torasik, lumbar ve sakral bölgelerde kölom boşluğuyla olan ilişkisini ve segmentasyonunu kaybeder, sonuçta segmente olmayan mezodermden nefrojenik doku kordonları meydana gelir. Bunlar da, boşaltım tübüllerini ve kölom boşluğunun arka duvarında ürogenital kabarıklıkları meydana getirir.
İntrauterin yaşam boyunca, kranialden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek sistemi oluşur: Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz.Üçüncü sistemden kalıcı böbrekler meydana gelir.



Şekil 1. a, 5 haftalık embriyo.Pronefroz, mezonefroz; b-e, Metanefroz'un gelişimi(Becker W, Meller J, Zappel H, Leenen A, Seseke F: Imaging in Paediatric Urology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 1.).

Gelişimin 4. haftasında pronefrik sistemin regresyonu ile beraber mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri gelişmeye başlar. Bu tübüller Bowman kapsülünü oluştururlar ve medial uzantılarının ucunda bir glomerulus elde ederler. Kapsül ve glomerül birlikte renal korpuskülü meydana getirirler. İkinci ayın ortasında, gelişmekte olan gonad da mezonefrozun medialinde yer aldığından, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital kabarıklık adı verilir. 2. ayın sonunda mezonefrozda kranialdeki tübüller tümüyle kaybolur. Kaudal tübüllerin bir kısmı ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer almak üzere sebat ederse de, kızlarda tümüyle kaybolur.
Metanefroz veya kalıcı böbrek, 5. haftada belirir ve yaklaşık 4 haftada fonksiyonel hale gelirler. Kalıcı böbreğin toplayıcı kanalları, mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın distal kısmında yer alan, bir çıkıntı halindeki üreter tomurcuğundan (Metanefrik divertikül) gelişir. Bu tomurcuk metanefrik doku içine penetre olur ardından genişleyerek primitif renal pelvisi oluşturur ve gelecekteki ana kaliksleri oluşturmak üzere kranial ve kaudal parçalara ayrılır.
5. ayın sonuna doğru minör kaliksler oluşur. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, toplayıcı tübüller minör kalikslerin içine doğru toplanarak renal piramitleri oluştururlar.
Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptir; üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksler ve toplayıcı tübülden oluşan toplayıcı sistem, metanefrik mezodermden ise Bowman kapsülü, proksimal kıvrıntılı tübül, henle kulpu, distal kıvrıntılı tübülden oluşan boşaltım sistemi oluşur.
Düz toplayıcı tübüller, dallanarak toplayıcı tübüllerin bütün tiplerini meydana getirirler. Her bir toplayıcı tübülün ark yapan son kısmı metanefrik mezoderm içindeki mezenşimal hücre kümelerini indükleyerek, küçük metanefrik veziküllerin oluşumuna neden olurlar. Bu veziküller uzar ve metanefrik tübülleri oluşturur. Metanefrik tübüller glomerül adı verilen kapiller yumaklarıyla birlikte nefron boşaltım birimlerini oluşturur. Glomerülüs ve Bowman kapsülü renal cisimcik adını alır. Nefrogenez yaklaşık 8. haftada başlar. 36.haftaya doğru fetüs 2500 g iken glomerüller bütünüyle gelişmiştir (87). Glomerüler filtrasyon, fötal yaşamın 9. Haftasında başlar. İdrar oluşumu fetal yaşam boyunca devam eder oluşan idrar amnion içine veririlir. Gebeliğin sonunda, gelişmiş her bir böbrekte 800.000 ile 1.000.000 adet nefron bulunmaktadır. Doğumda prematüre infantlar hariç, nefron oluşumunun tamamlandığına inanılır fakat fonksiyonel olgunlaşma ve glomerüler filtrasyon değeri artışı doğumdan sonrada devam eder. Böbrekler doğumda lobüle görünümdedir. Süt çocukluğu döneminde intersitisyel doku artışı ve nefronların proksimal tübüllerin uzamasına bağlı büyümeye devam etmesi ile bu lobüle görünüm genellikle birinci yılın sonunda kaybolur ve böbrekler hacimce artar. Ancak nefronların sayısında bir artış olmaz. Başlangıçta pelviste olan kalıcı böbreğin yükselmesi ve rotasyonu doğuma kadar sürer (88).

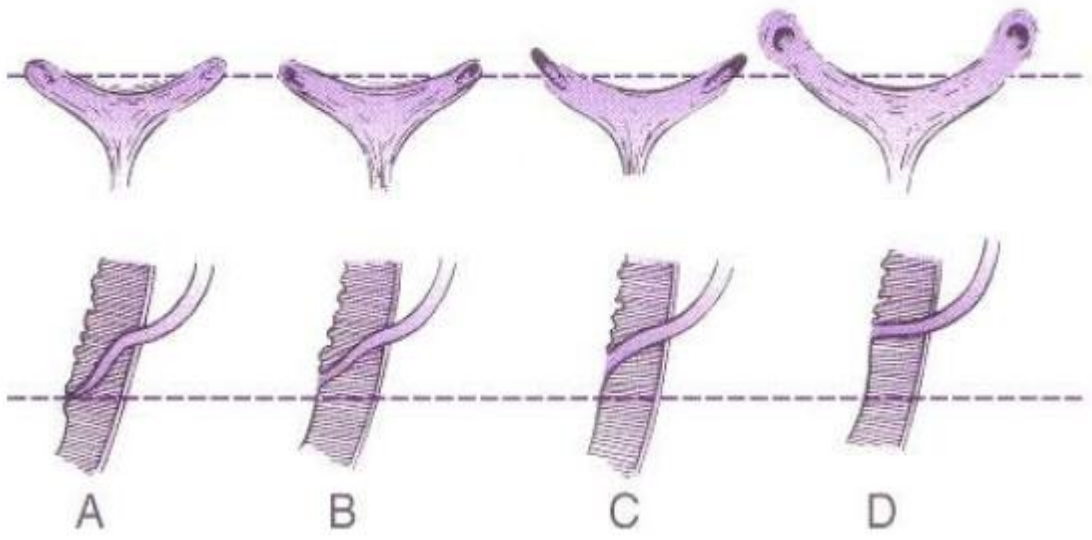
2. Vezikoüreteral Ünite: Gelişimin 16. günü civarında endodermal kökenli son barsağın (hindgut) kör ucuyla allontoisin başlangıç noktasının kaudaline doğru genişleyerek kloakayı oluşturur. Kloakanın, ürorektal septum ile bir ventral (ürogenital sinüs) bir de dorsal (rektum) parçaya bölünmesi 7. Hafta tamamlanır. Mezonefrik kanallar ürogenital sinuse açılır. Üreter tomurcuğunun distalinde bulunan metanefrik kanalın kaudal ucu ürogenital sinus içine absorbe olur. Üreter tomurcuğunun ağzı yukarı ve dış yana göç eder. Primitif ürogenital sinüs 3 bölümden oluşur. Üst parça mesanedir. İkinci parça pelvik parçadır ve erkeklerde prostatik üretra ve membranöz üretra buradan gelişir. Son parça kalıcı ürogenital sinüs'tür (88) .



Şekil 2. Ürogenital sinüs'ün gelişimi (Tanagho EA, McAninch JW, ed. Smith's General Urology'den alınmıştır.)

Kloakanın bölünmesi sırasında önceden ürogenital sinüse ağızlaşmış olan mezonefrik kanalların kaudal kısımları (ortak ekskretuvar kanal) mesane duvarı içine doğru emilir. Bu yapıdan mesane tabanı ve trigon oluşur (89). Üreter tomurcuğunun oluştuğu nokta mesane içindeki üreter orifisini oluşturur. Üreter tomurcuğu ve mezonefrik kanal arasındaki ilişki üreteral orifislerle ilgili konjenital anomalilerin çoğunun mekanizmasını açıklar. Üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın nisbeten sabit bir noktasından çıkar. Üreter tomurcuğunun, mezonefrik kanalın daha kaudalinden (distal) yani ürogenital sinüse daha yakın bir noktada çıkması primer VUR ile sonuçlanır. Böylece ortak boşaltım kanalı daha kısa olur ve bu kısa ortak kanalın ürogenital sinüse emilmesiyle üreterin mezonefrik kanaldan ayrıldıktan sonra daha kraniale ve laterale migrasyonuna yol açar. Böylece geniş bir trigon oluşur. Sonuçta normal lokalizasyonuna göre daha lateral ve süperiorda yerleşmiş, trigon fiksasyonu iyi olmayan, kısa bir submukozal tünele sahip üreteral orifisler oluşur (90). 1975'de Mackie ve Stephens VUR'un embriyolojisi ile ilgili teorilerinde, üreterin anormal pozisyonu ve dolayısıyla submukozal üreterin kısalığını, üreteral tomurcuğun hatalı bir yerden çıkışına bağlamışlardır (91).

Eğer üreter tomurcuğu mezonefritik kanalın daha distalinden kaynaklanırsa üreter orifisi mesane içine daha erken girecek ve migrasyon için daha uzun bir zamana sahip olacaktır. Üreter tomurcuğunun distalden kaynaklandığı durumlarda daha lateral ve kranialde gelişecek olan üreter orifisi sonuç olarak daha kısa submukozal segmente sahip ve daha dik açı ile mesaneye giren bir üretere yol açar. Kısalmış submukozal segment nedeniyle kapak-supap (flapvalve) mekanizması çalışmayacak ve VUR oluşacaktır (92) .



Şekil 3. Üreteral orifislerin normal ve anormal konfigurasyonları. Üst, endoskopik görünüm. Alt, intramural üreterin sagital kesiti (Behrman ER, Kliegman RM, Jenson HB, ed: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1790.)

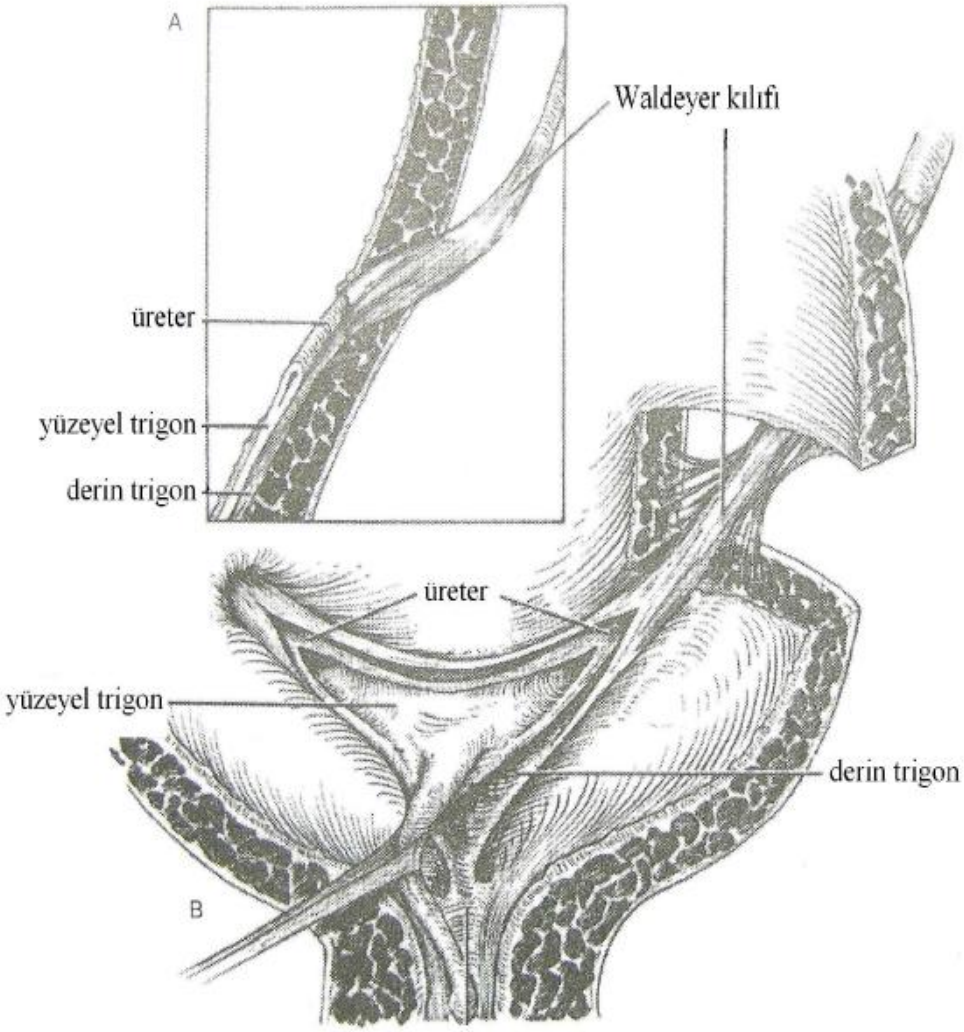
Üreter tomurcuğu normalden daha proksimalden kaynaklandığında ise üreter orifisinin mesane içindeki migrasyonu için yeterli süresi olmayacak ve üreter orifisi normalden daha medial ve kaudalde yer alacaktır. Gelişecek üreter tomurcuğunun çevresindeki mezenkimal doku birikimi yetersiz olacaktır ve intramural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

Üreterovezikal Bileşim Yeri Anatomisi

VUR nedenlerinin daha iyi anlaşılabilmesi süreci, üreterovezikal bileşim yeri anatomisi çalışmaları ile paralellik gösterir. Tanagho ve Pugh (1963), Hutch (1973) tarafından yapılan anatomik çalışmalar bu konuya çekilmesinde özel önem taşır.

1. Mezodermal Bileşen: Mezonefrik kanaldan gelişen mezodermal bileşen sempatik sinirler tarafından kontrol edilen 2 bölümden ibarettir (92).
a. Üreter ve Yüzeyel Trigon: Böbrek kaliksleri, pelvis ve ekstravezikal üreterin düz kas dokusu peristaltik aktiviteye izin veren sarmal liflerden oluşur. Bu lifler mesane duvarına yaklaştıkça uzunlamasına kas lifleri şeklinde yeniden yapılanır. Üreter mesane içinde eğimli seyreder. İntravezikal üreter yalnızca uzunlamasına kas liflerinden oluştuğundan peristaltik aktivite gösteremez. Bu kas lifleri üreter orifisine yaklaştıkça, üreterin çatısını oluşturacak lifler her iki yana ayrılarak tabanı oluşturanlarla ve diğer üreterin denk kas demetleriyle birleşir ve yüzeyel trigon oluşur. Bu nedenle üreterotrigonal kompleks tek bir oluşumdur.
b. Waldeyer Kılıfı ve Derin Trigon: Normalde üreter 3 kas tabakasından oluşurken, distal üreterin mesaneye yakın bölümünde, sirküler ve oblik seyreden kas liflerinde longitüdinal

dönüşüm olur. Böylece bu segment longitüdinal düz kas liflerinden oluşur. Histolojik olarak fibromusküler olan bu yapı, Waldeyer kılıfı olarak adlandırılır ve karşı taraf kas lifleriyle birleşerek derin trigonu oluşturur.



Şekil 4. Normal üreterotrigonal kompleks. (Tanagho EA, Pugh RCB: The anatomy and function of the ureterovesical junction. Br J Urol 1963; 35:151.).

2. Endodermal Bileşen: Endodermal kompanent, parasempatik sinirlerle inerve edilen detrüsör kasını oluşturur (72). Bu kasın demetleri çeşitli yönlerde seyreder ve mesane boynunda birleşerek sonlanırlar. Detrüsör'ün, üreterin geçişine izin verdiği üreteral hiyatus mesane duvarının en zayıf bölgesidir. Detrüsör kası 3 tabakalı yapı gösterir. Bunlar; İç longitüdinal tabaka, orta sirküler tabaka, dış longitüdinal tabakadır.

Etyopatogenez

Sağlıklı kişilerde üreterovezikal bileşim yerinde idrarın tek yönlü akışına izin veren bu anatomofizyolojik özelliğe kapak-supap etkisi denir. Üreter içindeki idrar hiatusa yaklaştıkça intravezikal longitüdinal kaslar kasılır ve bu kasılmayla üreter orifisi hiatusa doğru çekilerek

intravezikal üreter kısaltılmış ve genişletilmiş böylece de rezistans azaltılmış olur. Genelde 20-35 cmH_2O arasında değişen üreteral peristaltik basınç, 8-12 cmH_2O düzeyinde düşük bir istirahat basıncına sahip mesane içine rahatlıkla boşaltılır. İntravezikal üreter, mesane mukozası ve detrusör kası arasında ince ve elastik bir yapı olduğundan koaptasyonu için mesanenin istirahat basıncı yeterli olacaktır. Bu supap etkisi pasif süreçtir ve postmortem incelemelerde reflünün oluşturulamamasıyla gösterilmiştir. İşeme sırasında ise üreterovezikal bileşim yerinin longitudinal kasları orifisi ve submukozal tüneli kapatarak reflüye engel olan kapak supap etkisinin aktif sürecini göstermiş olur.

Tanagho ve arkadaşları (93) normal trigon tonusunun intravezikal üreteri kapatma eğiliminde olduğunu, reflüsü olmayan köpekleri kullanarak Trigon bütünlüğünün bozulması reflüyle sonuçlanmıştır. Bu deneylerden intravezikal basıncın, intravezikal üreteri arkasındaki kas dokusuna sıkıştırarak üreterovezikal yeterliliği sağlayan ana mekanizma olmadığı kanıtlanmıştır.

Trigonun elektriksel ya da farmakolojik yolla uyarılması intravezikal üreterin kapanma basıncında ve üreterdeki aşağı akım direncinde artışa neden olurken trigonun paralizisi veya insizyonu reflüye yol açmıştır. Bu çalışmalar özellikle çocuklardaki reflünün asıl nedeninin üreterotrigonal kompleksin doğumsal yetersizliği olduğunu düşündürmüştür. Primer reflü hastalarında trigon biyopsisi düz kas dokusunun gelişmesinde belirgin bir yetersizlik olduğunu ortaya koymuştur (93).

Sonuç olarak antireflü mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

-Üreterin mesane duvarına oblik yönde girişi.

-Yeterli uzunlukta bir submukozal tünel oluşturacak şekilde üreterin mesane içinde seyri Bu uzunluk, üreterin mesane musküler hiatusundan internal orifise kadar olan bölümünün uzunluğudur. Distal üreter çapının submukozal üreter uzunluğuna oranı antireflü mekanizmanın etkinliğini belirleyen temel faktördür. Geniş kalibreli ve kısa submukozal üreterde kapak-supap mekanizması etkili çalışmaz. Normalde 1/5 olan bu oran, VUR tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada 1/1,4 olarak bulunmuştur (94).

-Yüzeyel trigonun, işeme anında kontraksiyonlarıyla üreter orifislerinin mediale çekilmesi.

-Üreterin fiksasyonu için yeterli fibromusküler destek alması (Waldeyer kılıfı).

-İntravezikal basınç artışı sırasında submukozal üreterin oklüzyonunu sağlayabilmek amacıyla altında yeterli derin trigon ve detrüsör desteği.

-Antegrad yönde üreterin normal peristaltizmi ile idrarın mesane içine boşalması: Diürez sırasında gözlenen aktif üreteral peristaltizm de reflüyü önleyen mekanizmalardan biridir (95).

-Reflünün (normal yönde idrar akımı) mesane içine girmesine izin verecek düşük mesane basıncı.

-Normal anatomik yapının oluşturduğu üreterovezikal bileşim yeri, artan mesane basıncına bağlı idrarın geriye kaçışına engel olacak tarzda kapanması.

-Otonom sinir sistemi ve duyusal inervasyonun yeterli fonksiyon görmesi gerekir.

Tanagho ve Hutch (93) tarafından yapılan çalışmalar sonunda, üreterotrigonal yetersizliğin patofizyolojisi anlaşılabilmiş ve VUR'un etyolojik yapılabilmiştir.

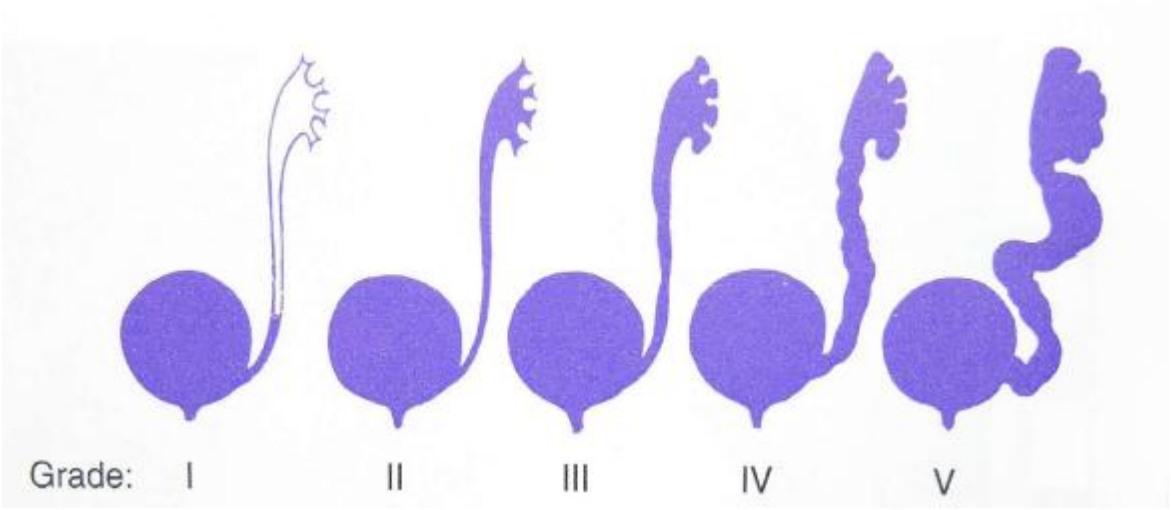
Vezikoüreteral reflü etyolojisine göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir:

1. Primer VUR: Embriyolojik gelişim sırasında üreterotrigonal bileşimin hatalı gelişimi sonucu oluşan yetersiz valvüler mekanizmanın neden olduğu reflüdür. Üreterovezikal bileşim yerinde aktif ve pasif rol oynayan bu valv mekanizması, mesane içine giren üreterin oblik olarak submukoza boyunca ilerlemesi ve üreterin longitudinal kas tabakasının detrüsör içinde dağılımı sonucu oluşur (90-96). Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalın daha distalinden ya da proksimalinden çıkması primer VUR ile sonuçlanır (71-73).

2. Sekonder VUR: Mesane obstrüksiyonu veya artmış mesane basıncı sonucu ortaya çıkan VUR tablosudur. Obstrüksiyonun süresi ve şiddeti, reflunün şiddetini doğrudan etkiler. Sekonder VUR'da her iki cinste de fonksiyonel nedenler anatomik obstrüksiyondan önde gelmektedir. Erkek çocuklarda üretral valv anatomik nedenlerin %50'sini oluşturmaktadır. Anatomik obstrüksiyon kız çocuklarda oldukça nadirdir, ancak üreterosel her iki cinste de mesanedeki trigonun yapısını bozarak VUR'a neden olabilir. Fonksiyonel nedenler arasında nörojenik mesane, non-nörojen nörojenik mesane, mesane disfonksiyonu gösterilebilir. Bozulmuş mesane dinamiğine sahip her çocuk risk altındadır. Düşük kompliyans gösteren mesane veya sfinkter-detrüsor uyumsuzluğu çocuklarda VUR'a zemin hazırlar. Spina bifida ve nörojen mesaneye sahip hastalarda VUR görülme sıklığı artmaktadır (97). Diğer bir sorun ise nörolojik olarak normal olan çocuklarda görulen anormal işeme paterni ve mesane disfonksiyonudur. Mesane disfonksiyonu gösteren hastalarda intravezikal basınç artışı belirgindir ve bunun sonucu olarak da VUR sıklığı artar. Koff ve Murtaugh işeme disfonksiyonu nedeniyle ürodinamik olarak araştırdıkları vakaların %50'sinde VUR bildirmiştir (98).
Homsy VUR tanısı alan hastalarda en sık görülen ürodinamik bozukluğun inhibe edilemeyen mesane kontraksiyonları olduğunu bildirmiştir (99). Mesane disfonksiyonu sonucu gelişecek olan VUR mesane boşalımının tam olarak gerçekleştirilememesine, dolum ve işeme sırasında mesane basıncının daha da artmasına neden olacak ve üst üriner sistemin kısır döngü altında zarar görmesine yol açacaktır (100). Soygür ve arkadaşları VUR tanısı alan ve eşlik eden ek anomali veya nörolojik problemi olmayan 62 hastanın ürodinamik değerlendirmesi sonucunda vakaların %54'ünde işeme disfonksiyonu bildirmiştir (101). Ayrıca işeme disfonksiyonu bilateral VUR vakalarında unilateral VUR vakalarına göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Chandra ise VUR tanısı alan ve komplike üriner sistem anomalisi veya nörojen mesanesi olmayan 75 süt çocuğunda yaptığı ürodinamik incelemede vakalarının %79'unda işeme disfonksiyonu olduğunu bildirmiştir (102). Bu çalışmada da bilateral yüksek dereceli VUR vakalarında tek taraflı veya düşük dereceli VUR vakalarına göre detrüsor hiperrefleksiyonunun daha yüksek oranda görüldüğü ve işeme basıncının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama:

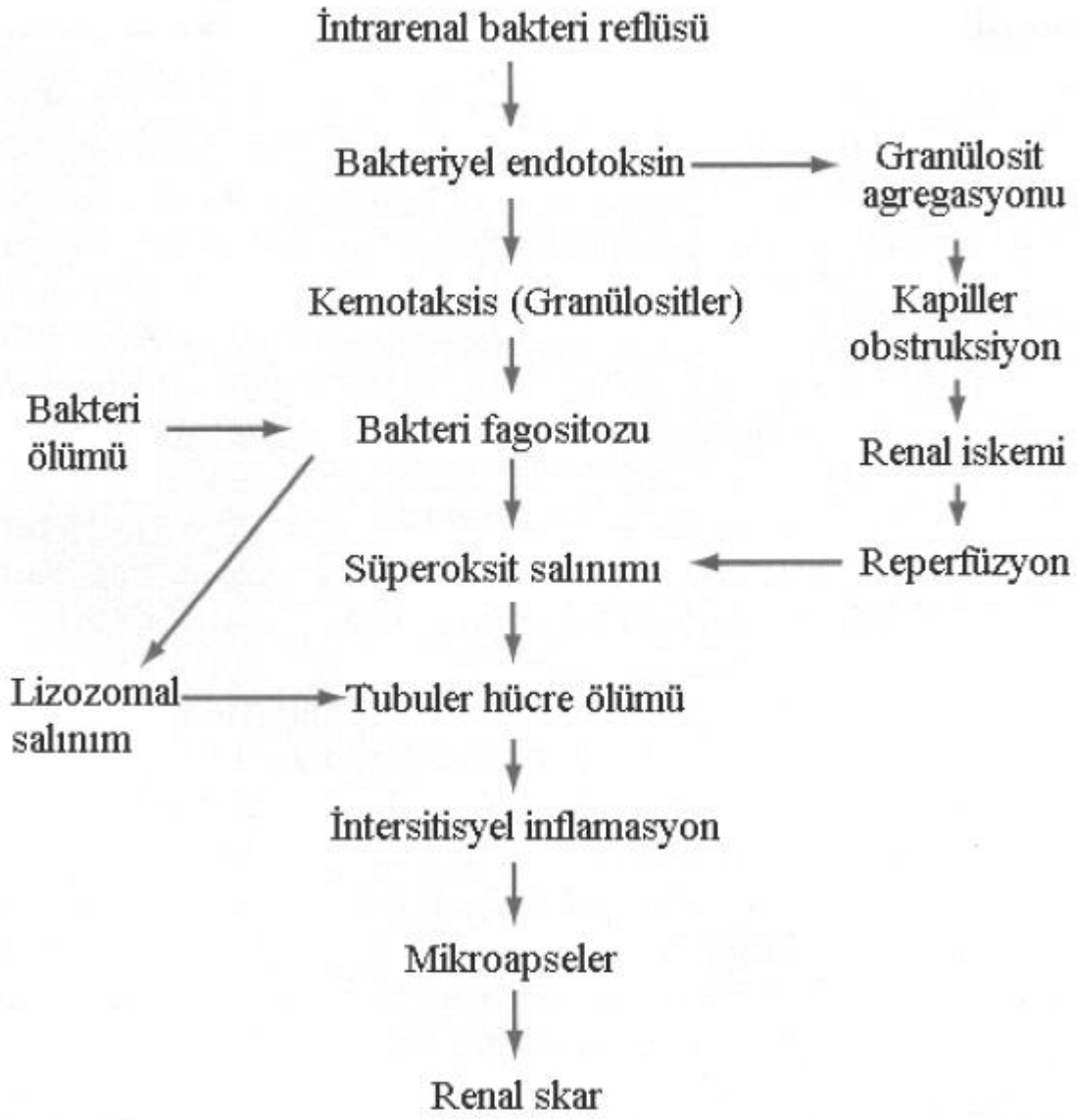
I. derece: Yalnız üretere kaçış olması
II. derece: Üreter ve pelvikalisiyel sisteme kaçış (deformite yok)
III. derece: Üreterlerde dilatasyon ve pelvikalisiyel sistemde deformasyon
IV. derece: Üreterler ve pelvikalisiyel sistemde daha ileri dilatasyon
V. derece: İleri derecede hidroüreteronefroz



Şekil 5. Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama : Emre S. Üriner sistem enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri II (3.Baskı) İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002;1203-8.

VUR Nefropatisi

VUR'a bağlı bakterinin asendan yolla böbreklere ulaşmasıyla akut piyelonefrit atakları ve buna bağlı piyelonefritik skar gelişebilir .



Şekil 6. Piyelonefritik skar patogenezi (Roberts JA: Pathogenesis of pyelonephritis. J Urol 1983; 129:1102.)

Vezikoüreteral reflünün en önemli uzun dönem komplikasyonu nefropatidir. Reflü nefropatisi, VUR'a sekonder olarak gelişen renal parenkimal skar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder (103). Hastanın yaşı, virulan bakteri suşları, enfeksiyon başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü varlığı renal skar gelişimini doğrudan etkileyen temel faktorlerdir.
Hodson tekrarlayan ÜSE geçiren çocuklarda renal skarın önemini ilk tanımlayan kişi olmuş ve renal parenkimal skarlı vakaların %97'sinde VUR varlığını göstermiştir (104). Daha sonraki çalışmalarda VUR vakalarının %30- 60'ında reflü nefropatisi rapor edilmiştir (9).
Enfeksiyon ve renal skar arasındaki ilişki açık olmakla birlikte steril reflü sonucu skar gelişimi tartışmalıdır. Hodson (105) ilk olarak domuzlarda, Mendoza ve Roberts (106) ise maymunlarda steril VUR ve yüksek basıncın renal skara yol açabileceğini deneysel olarak

göstermiştir. Yüksek intravezikal basınç intrarenal reflü ve sonrasında intersitisyel fibrozise yol açar. Basıncın proksimale yansıtılması postglomeruler kan akımını azaltarak medulla ve kortekste iskemik hasar oluşturur (107). Bu nedenle yüksek basınç altında olmadıktan sonra reflünun tek başına renal parenkimal hasar yaptığını söylemek mümkün değildir.
Renal parenkimal skar gelişme riski yaş küçüldükçe artmaktadır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir (108). IRSC (International
Reflux Study Committee) Avrupa kolunda iki yaş altında VUR tanısı alan çocuklarda izlemleri sırasında skar gelişimi %23.7 oranında bulunurken, ikidört yaş arasında tanı alan grupta bu oranı %9.8, beş yaş üzerinde ise %4.6 olarak saptanmıştır (109).

Vezikoüreteral reflü derecesi ile renal parenkimal skar arasında doğrusal çalışmalarla ortaya konmuştur. Skoog ve arkadaşları grade I VUR vakalarında %5, grade II VUR vakalarında %6, grade III VUR vakalarında %17 ve grade V VUR vakalarında ise %50 oranında renal parenkimal skar bildirmiştir (110).
Papilla konfigurasyonunun da üriner sistem enfeksiyonlarında renal parenkimi patojen mikroorganizmalardan koruduğu gösterilmiştir. Düz veya konkav papillalarda konveks papillalara göre intrarenal reflü şansı daha yüksektir. Konveks papillaların anatomik yapısı idrarın geriye doğru böbrek medullasındaki toplayıcı kanallara akımını önlemektedir. Vezikoüreteral reflü tanısı alan süt çocuklarında intrarenal reflü sıklığı %5-15 arasında bildirilmiştir. Süt çocuklarında intrarenal reflünün daha sık görülmesinin nedeninin toplayıcı kanalların göreceli olarak daha geniş olması ve kontrast maddenin renal parenkime daha kolay geçmesi olarak düşünülmektedir. İnsan böbreklerinde yapılan morfolojik çalışmalarda vakaların 2/3'ünde intrarenal reflüye yol açacak yapıda renal papillaların olduğu bildirilmiştir (111). Renal parenkimal skarın gelişmiş olduğu daha büyük çocuklarda fibröz doku
intrarenal reflüyü önlemektedir. Deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler renal skar gelişimi için VUR ile beraber intrarenal reflü ve ÜSE'nin bir arada olması gerektiğini düşündürmektedir.Reflü nefropatisinin uzun dönemdeki komplikasyonları hipertansiyon,
renal fonksiyon bozukluğu, kronik böbrek yetersizliği (KBY)ve son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) dir.

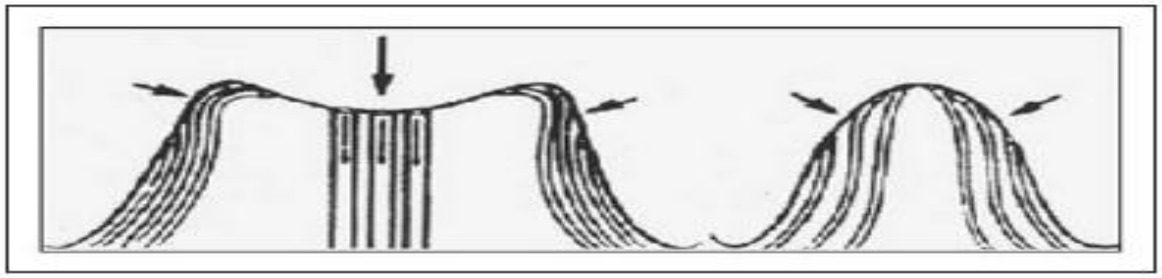
Renal Parenkimal Skar Nedir ?

Vezikoüreteral reflü bakterilerin mesaneden üst üriner sisteme taşınmasını sağlayarak APN'ye yol açabilir. Piyelonefrit sırasında oluşan yangı bir veya her iki böbrekte RPS olarak adlandırılan kalıcı zedelenmeye neden olabilir. Vezikoüreteral reflünün enfeksiyona zemin hazırlayarak renal skara yol açtığı kabul gören bir teoridir. Öte yandan, antenatal USG incelemesi sonucunda şüphelenilerek tetkik edilen ve VUR saptanan süt çocuklarının (çoğu defa erkekler) bir kısmında İYE olmaksızın, sintigrafi ile renal parenkimal lezyon (primer skar) saptandığı bildirilmektedir. Pek çok araştırıcı bu lezyonların VUR'a eşlik eden doğumsal displazi olduğunu kabul etmektedir. Tekrarlayan İYE sonrası renal skar saptanan hastalardaki (çoğu defa kızlar) lezyonlar (sekonder skar) ise edinseldir.

Hastanın yaşı, virulan bakteri suşları, enfeksiyon başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü (İRR) varlığı RPS gelişimini doğrudan etkileyen temel faktörlerdir. Hodson tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda renal skarın önemini ilk tanımlayan kişi olmuş ve RPS vakalarının %97'sinde VUR varlığını göstermiştir. Enfeksiyon ve renal skar arasındaki ilişki açık olmakla birlikte steril reflü sonucu skar gelişimi tartışmalıdır. Hodson ilk olarak 1975'te domuzlarda, Mendoza ve Robert ise 1983'te maymunlarda steril VUR ve yüksek basıncın renal skara yol açabileceğini deneysel olarak göstermiştir. Yüksek intravezikal basınç IRR ve sonrasında intersitisyel fibrozise yol

açar. Basıncın proksimale yansıtılması postglomerüler kan akımını azaltarak medulla ve kortekste iskemik hasar oluşturur . Ransley ve Risdon Hodson'un çalışmasına benzer deneysel modelde mesane obstrüksiyonu oluşturmadan steril reflü oluşturduklarında RPS oluşmadığını bildirmiştir. Smellie'nin çalışmasında (9) profilaksi altındaki komplike olmayan 150 primer VUR tanılı böbrekte yeni skar oluşmaması Ransley ve Risdon'u desteklemektedir. Bu nedenle yüksek basınç altında olmadıktan sonra reflünün tek başına RPS yaptığını söylemek mümkün değildir.
Renal parenkimal hasarın gelişebilmesi için VUR, İYE ve İRR'nin birlikte bulunması gereklidir. İntrarenal reflü, idrarın renal pelvisden papillalara açılan toplayıcı sisteme kaçmasıdır. Vezikoüreteral reflüsü olan çocukların %4-15'inde görülür (30- 32). İntrarenal reflü olan çocuklarda skar oluşumu %27-88'dir (30). İntrarenal reflü özel morfolojik yapıları olan papillalar yoluyla olmaktadır (Şekil 2). Yüzeyleri düz veya konkav yapıda olan papillalara orifisler eğim yapmadan doğrudan açılır, bu nedenle yüksek basınçlı reflüde açık kalır ve İRR sonucu enfekte idrar böbrek parankimasına girer. Buna karşın yüzeyi konveks yapıda olan papillalara orifisler oblik açılır. Kalikslerde basınç artımı olursa bu orifisler kapanarak İRR önlenir. İnsan böbreğinde yapılan morfolojik çalışmalarda vakaların 2/3'sinin böbreklerinde İRR'ye izin veren konkav papilla bulunduğu gösterilmiştir (30,33-35).

Renal skar gelişme riski yaş küçüldükçe artmaktadır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir (36). International Reflux Study in Children Avrupa kolunda 2 yaş altında VUR tanısı alan çocuklarda izlemleri sırasında skar gelişimi %23,7 oranında bulunurken, 2-4 yaş arasında tanı alan grupta bu oran %9,8,5 yaş üzerinde ise %4,6 olarak saptanmıştır (37). Vezikoüreteral reflü derecesi ile RPS arasında doğrusal ilişki çalışmalarla ortaya konmuştur. Skoog (38) grade I VUR vakalarında %5, grade II VUR vakalarında %6, grade III VUR'da %17 ve grade V VUR'da %50 oranında RPS bildirmiştir. Yüksek dereceli VUR vakaları düşük dereceli vakalara göre daha sık akut PN atağı geçirmektedir (39). Soylu (40) RPS gelişimi açısından en önemli risk faktörlerinin erkek cinsiyet, kız çocuklarında 27 aylıktan büyük yaş ve grade IV-V VUR olduğunu saptamıştır. Yeni skar oluşumu açısından da önceki RPS varlığının en önemli risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Vezikoüreteral reflü tanısı almış çocukların İYE öyküsü olmayan ve taramada VUR saptanan kardeşlerinde de RPS görülebilmektedir. Noe (35) yaptığı çalışmada 119 vakanın 10'unda (%8) RPS bildirmiştir. Buonomo (41) ise VUR tanısı ile izlenen çocukların İYE öyküsü olmayan ve VUR tanısı alan 16 kardeşinde yaptığı daha küçük bir çalışmada altı vakada (%38) RPS saptamıştır.



Şekil 7: İntrarenal reflüde papilla konfigürasyonu: A, konkav papillada toplayıcı kanalların papillaya dik açıyla açılması intrarenal reflüyü kolaylaştırır. B, konveks papillada toplayıcı kanalların papilla ucuna oblik açılımı intrarenal reflüyü önler. (Ransley PG, Risdon RA, Br J Radiol (suppl), 1978'den alınmıştır.)

Renal Parenkimal Skar Tanısı

Günümüzde RPS tanısı için kullanılan yöntem statik kortikal renal sintigrafidir, Teknesyum-99m-dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanılarak yapılır (42). Bu görüntüleme yönteminin İYE olan çocukların kliniğini saptamadaki yeri tartışmalıdır, ancak giderek önem kazanmaktadır. Yenidoğan ve sütçocuğu döneminde özgül olmayan klinik ve laboratuvar bulguların varlığında akut PN tanısı konulmasında yardımcıdır. Antenatal dönemde VUR tanısı alan, çeşitli nedenlerle çekilen USG ve VCUG grafilerinde sorun saptanan veya 5 yaşından küçük ateşli İYE geçiren çocuklarda kalıcı hasar varlığını değerlendirmede yararlıdır. Bazı protokollerde 2 yaşın altında İYE geçiren çocuklarda USG ile birlikte ilk tercih olarak önerilmektedir. Çocuklarda çekim öncesi özel bir hazırlık gerekmez. Küçük çocuklarda immobilizasyon için sedasyon gerekebilir. İntravenöz DMSA verildiğinde glomerüllerden filtre olur ve kortikal tübüler hücreler (proksimal tübüllerde) tarafından yavaş bir şekilde tutulur. Maddenin proksimal tübül hücrelerine karşı özel bir afinitesi vardır. Böbreklerde tutulum yavaş ve ekskresyon minimal olduğu için dinamik böbrek sintigrafilerinde kullanılamaz. İdrarla atılım çok düşük (%5'ten az) miktarlardadır. İdrar ile atılımın ve karaciğer tarafından tutulmanın en aza indirgenmesi ve renal kortikal tutulumun en iyi düzeyde olması için maddenin iyi hazırlanması gerekir. Statik görüntüler renal fonksiyonlar iyi ise 1-2 saatte, kötü ise 3-6 saatte başlar. İntravenöz DMSA verilmesinden bir saat sonra maddenin yaklaşık %50'si böbreklerde birikir ve 2-6 saat sonra anterior, posterior ve posterior oblik pozisyonlarda statik görüntüler alınır (42). Genellikle görüntüler 4. saatte alınmaya başlanır. Verilen total radyofarmösetik maddenin her iki böbrek arasında dağılımının kantitatif olarak hesaplanması ile her iki böbreğin total renal fonksiyonlara katkısı da bulunabilir. Normal vakalarda bir böbreğin rölatif DMSA uptake oranının en düşük %45 olması beklenir. Renal kortikal sintigrafilerin en sık ve önemli klinik kullanım endikasyonu üriner enfeksiyonların uzun süreli sekellerinin (skar) saptanmasıdır (43,44). İmperial (45) DMSA sintigrafisi bulgularına göre RPS'yi 3 dereceye ayırmıştır. Grade 1: Bir bölgede parenkimal skar, Grade 2: İki ayrı bölgede parenkimal skar, Grade 3: Yaygın hasar olarak değerlendirilmiştir. DMSA sintigrafisi parankim enfeksiyonunun varlığını ve yaygınlığını gösterir. Akut veya kronik İYE ayrımında en önemli görüntüleme yöntemidir. Akut PN tanısında hassasiyeti %86, özgünlüğü %91'dir. Akut değişiklik ile skar ayrımını yapmak mümkün değildir. Enfeksiyondan 6 ay sonra devam eden değişiklik kalıcı renal hasar olarak yorumlanır. Renal parenkimal skar tanısı tanısında altın standart olan DMSA sintigrafisinin istenmeyen etkileri arasında radyasyon, invaziflik ve yüksek maliyet sayılabilir. Alınan radyasyon dozu dinamik sintigrafiye göre daha fazladır. DMSA sintigrafisi ile yapılan çalışmalarda gonadların ve mesanenin absorbe ettiği radyasyon dozunun VCUG ve RNC'ye göre çok daha az olduğu gösterilmiştir. Böbrekler ise, radyasyonu en fazla absorbe eden organlar olup absorbe edilen toplam doz 0,45 rad/mCi' dir (46). Son zamanlarda RPS tanısında idrarda İnterlökin-6 (İL- 6) ve İnterlökin-8 (İL-8) ile ilgili çalışmalar hızla artmaktadır. İnterlökin-6 ve İL-8 üriner sistemin epitel hücreleri tarafından inflamatuvar bir uyarana karşı üretilirler ve akut İYE'de arttıkları gösterilmiştir (47,48). Birçok çalışmada bu sitokinlerin idrar düzeylerinin VUR nefropatisinde ve VUR hastalarında arttığı gösterilmiştir

(49,50). İnvazif olmayan bu yöntemler tanıya yaklaşımı kolaylaştırırlar ve indeks vaka yakınlarının daha rahat taranmasına olanak sağlarlar.

Reflü Nefropatisi

Vezikoüreteral reflünün uzun dönem komplikasyonu nefropatidir. Reflü nefropatisi VUR'a ikincil olarak gelişen RPS oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder (51). Reflü nefropatisi ciddi bir olay olmakla birlikte VUR ve İYE'den daha nadirdir. Yakın zamana kadar RN ve tekrarlayan İYE varlığında HT, KBH ve gebelik problemlerinin gelişebileceği bilinmekte idi. Artık İYE, VUR ve primer skar olmasının İYE, VUR ve sekonder skar olmasından daha fazla risk taşıyan bir durum olduğu bilinmektedir. Son yıllarda bu bulgulara dayanarak, VUR'un tek bir hastalık olmadığı ve hiç değilse iki ayrı klinik tipinin tanımlanabileceği düşünülmektedir: Daha çok erkeklerde rastlanılan, antenatal tanılı, yüksek dereceli ve renal parenkimal displazinin eşlik ettiği VUR ve daha çok kızlarda rastlanılan, genellikle düşük-orta dereceli ve üriner enfeksiyonlarla seyreden VUR. Bu iki grubun ayrımının yapılması gerektiği ve tanısal testlerin RN riski yüksek olan ilk grubu tanımaya yönelik olması gerektiği vurgulanmaktadır (52). Primer RN: Yenidoğan döneminde fetal hidronefroz araştırılırken saptanan VUR olguları İYE geçirmemiş olsa bile renal hasar saptanabilmekte ve bu hasar genellikle yüksek dereceli VUR'a sekonder gelişmektedir. Bu bebekler genellikle erkek olup üreterin gelişmesindeki embriyonal hatalar, anormal nefrogenesis, renal hipodisplazi, parankimal dokuda azlık sonucu total nefron sayısında azalma gibi bulgulardan sorumlu olan çeşitli genler yakın zamanlarda tanımlanmıştır (52). Sekonder RN: Doğumdan sonra normal böbrekleri olan çocuklarda tekrarlayan ateşli İYE sonrası gelişir. Hastaların çoğu kız çocuklardır ve primer RN olgularından daha büyük yaşlardadır. Genellikle süt çocukluğundan sonra tanı alırlar. Üriner enfeksiyon geçirmek sekonder renal skar gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür (52).

Reflü Nefropatisi Sonuçları

Hipertansiyon, proteinüri, KBH, SDBH, büyüme geriliği ve kız çocuklarında ileride gebelik komplikasyonları RN'nin uzun dönemdeki komplikasyonlarıdır.

Hipertansiyon

Çocuk ve genç erişkinlerde HT'nin en sık nedenlerinden biri RN'dir. Jacobson (53) 27 yıllık izlemde RN'ye sekonder piyelonefritik skarlı vakalarda HT oranını %23 olarak saptamıştır. Smellie (54) çocukluk çağında semptomatik İYE geçiren vakaların 18-37 yıllık izlemi sonunda yaptığı taramada HT oranını %7,5 olarak bildirmiştir. Arar (55) HT nedeniyle araştırdıkları çocuklarda glomerülonefritlerden sonra en sık nedenin (%20) RN olduğunu bildirmiştir. Vallee (56) ise 1980'den itibaren yaptığı taramasında HT tanısıyla izlediği hastalarının %4'ünden RN'nin sorumlu olduğunu bildirmiştir. Bu yayındaki oranların düşüklüğü son 20-30 yılda reflü tarama ve tedavi yöntemleri üzerindeki titiz çalışmanın

sonucudur. Kronik piyelonefrite sekonder gelişen hipertansiyonun reninangiotensin sistemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (53). Skar gelişen vakalarda VUR düzeltilse bile hipertansiyona olan eğilim değişmemektedir. Brakeman (57) çalışmasında VUR ve RN ile ilgili yapılmış çalışmaları derlemiş ve HT ile RN arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Hipertansiyonun tek başına böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı HT kontrolü RN hastalarının tedavisinde önemli bir amaç olmalıdır. Reflü nefropatisiyle izlenen gece kan basıncı düşüşü olmayan çocukların HT gelişmesi açısından risk altında olduğu gösterilmiştir. Böbrek skarı olan çocuklarda Yaşam İçi Kan Basıncı İzlemi (YİKBİ) ile standart kan basıncı ölçümlerine göre HT tanısının daha erken konulabilir ve tedavi düzenlemesi yapılabilir.

Proteinüri

Reflü nefropatisi olan hastaların bazılarında fokal segmental glomerüloskleroz gelişebilmektedir. Bu olay belirgin proteinüri ve progressif renal hasarla birliktedir ve özellikle bilateral renal hastalığı olanlarda görülür. Reflü nefropatisinde ilerleyen dönemlerde görülen proteinürinin bir kısmı tübüler kökenli olmasına rağmen, protein kaybının esas kaynağının glomerüler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (33). Vezikoüreteral reflüsü olan adolesan ve erişkinlerde en önemli prognostik bulgu proteinüridir. Günde 1 gm'ın üzerinde anlamlı proteinüri progressif renal hasarı gösterir (58). Proteinüri başladıktan sonraki 5-10 yıl içinde kronik böbrek yetmezliğine gidiş kaçınılmazdır (59). El-Khatib (60) günde 0.2 gm'ın, Nakashima (61) günde 0.3 gm'ın üzerinde proteinürinin böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riskini arttırdıklarını göstermişlerdir. Neild (62) ise ciddi RN olan hastalarda angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin böbrek fonksiyonlarındaki bozulma hızını yavaşlattığını göstermiştir. Gerek ACE inhibitörlerinin diğer böbrek patolojilerindeki kanıtlanmış renoprotektif etkisi ve gerekse Neild'in ümit verici çalışması RN hastalarında, HT ve proteinüri tedavisinde ACE inhibitörlerinin ve angiotensin reseptör blokerlerinin ilk tercih olmaları gerektiğini ve erken dönemde başlanmasının uygun olacağını düşündürtmektedir.

Böbrek Yetersizliği

Böbrek yetersizliği RN'nin ciddi sonuçlarından birisidir. Brakeman (57) VUR ve RN ile ilgili çalışmaları derlemiş ve HT, proteinüri, çift taraflı VUR ve/veya RPS, 5. derecede VUR ve glomerüler filtrasyon hızının azalmış olmasının KBH ve SDBH açısından risk faktörleri olduğunu bildirmiştir. Jacobsan (53) RN nedeniyle izlediği vakaların %10'unda SDBH geliştiğini bildirmiştir. Vallee (56) ise SDBH ve KBH'nın %5'inin RN'ye bağlı olduğunu göstermiştir. Ancak günümüzde bu oranın gelişmiş ülkelerde azaldığı görülmektedir. Sreenarasimhaiah ve Hellerstein (63) 1986-1995 yılları arasında görülen SDBH vakalarının etyolojisini araştırdığında sadece bir vakanın (%1) RN'ye sekonder böbrek yetmezliğine girdiğini bildirmiştir. Gelişmiş toplumlarda İYE'nin erken tanınıp uygun tedavisi, hastalarda ve indeks vakaların kardeşlerinde VUR açısından ileri araştırmanın yaygın olarak yapılması, uzun süreli profilaksi uygulamaları ile RN ve buna sekonder uzun dönemdeki

komplikasyonlar dramatik olarak azalmıştır. Bu toplumlarda RN'nin SDBH etiyolojisinin sadece %1'inden sorumlu olduğunu bildirir yayınlar çıkarken gelişmekte olan toplumlarda bu oranın %15-20 arasında olduğu bildirilmektedir (64). Ülkemizde Şirin'in yaptığı geniş çaplı araştırmada KBH tanısı ile izlenen çocukların etiyolojisinin %32'sinden RN'nin sorumlu olduğu saptanmıştır (65).

Büyüme Gelişme geriliği: Özellikle tekrarlayan ÜSE geçiren VUR'lu çocuklar yaşıtlarına göre daha küçük kalırlar. ÜSE kontrol altına alındığında normal somatik gelişimi yakalayabilirler.

VUR Seyri

Vezikoüreteral reflü birçok vakada spontan düzelme eğilimindedir. Somatik büyüme ile beraber submukozal üreter boyunun uzaması sonucu tünel boyu ve üreter çapı arasındaki oran artar ve reflü spontan olarak geriler (36).
Spontan düzelme oranını VUR'un saptandığı yaş ve reflü derecesi doğrudan etkilemektedir. Bu durum iki teori ile açıklanmaktadır:
1. Somatik büyüme ile beraber intravezikal üreter kısmının ve longitüdinal kas tabakasının uzaması.
2.Özellikle yenidoğanlardaki küçük kapasiteli hiperrefleksif mesanenin dinamiğinin çocuğun gelişimi ile birlikte değişerek geniş kapasiteli ve düşük basınçlı hale gelmesi.
Geniş katılımlı beş-on yıl izlemli prospektif çalışmalar birçok grade I-III VUR vakasının antibiyotik profilaksisi altında somatik büyüme ile beraber zamanla renal skar oluşmadan spontan düzeldiğini göstermiştir. Skoog ve arkadaşları beş yıllık izlem sonunda uzun dönem profilaksi ile grade I-III VUR'lu vakaların %80 oranında spontan düzeldiğini saptamıştır. Aynı çalışmada bir yaş altında tanı alan vakalarda VUR'un spontan düzelmesi için geçen sürenin bir yaş üstü vakalara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir (110).Yüksek dereceli VUR vakalarında ise spontan düzelme oranı daha düşüktür.
Birmingham Reflux Study Group beş yıllık izlem sonunda grade III ve üzerindeki VUR vakalarının %50'sinin spontan düzeldigini bildirmiştir (115). Weiss grade IV VUR vakalarında yıllık düzelme oranını %8 olarak bildirmiştir ki bu Birmingham grubunun yıllık düzelme oranını desteklemektedir (116).
Burge ve arkadaşları antenatal tanılı VUR vakalarının üç yıllık izleminde %61'inin spontan düzeldiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada grade III ve üzerindeki VUR vakalarının üç yıllık izleminde %54'ünde spontan düzelme saptanmıştır (117).
Üreterovezikal bileşim yerinde tamir edilemez hasar oluşmadıkça sekonder reflünün nedeninin tespiti ve tedavisi sıklıkla VUR'un da spontan düzelmesiyle sonuçlanır.
Vezikoüreteral reflü görülme sıklığı yaş küçüldükçe artmakla beraber, bu çocuklarda VUR derecesinden bağımsız olarak spontan düzelme şansı daha yüksektir (93). Cinsiyetin VUR'un spontan düzelmesi üzerine etkisi gözlenmemiştir. Medikal izlemde persiste eden reflü tedavisinde ve grade IV-V reflüde cerrahiden yararlanılır. En sık kullanılan yöntem O'Donnell-Puritekniği ile endoskopik subüretral teflon (polytetrafluoroethylene) enjeksiyonudur (118,119).

KLİNİK BULGULAR

ÜSE'de klinik bulgular çocuğun yaşına, üriner sistemde etkilenen bölgelere ve inflamasyonun şiddetine göre değişmektedir. Yenidoğan döneminde şikayetler nonspesifiktir. Tartı alımında yavaşlama, ısı dengesinde düzensizlik (hipotermi ya da hipertermi), beslenme güçlüğü, huzursuzluk, kusma, batında distansiyon, sarılık ilk başvuru şikayeti olabilmektedir. Bu dönemde sepsis sıklıkla tabloya eşlik etmektedir. Kan ve idrar kültürlerinden elde edilen mikroorganizmalar %30 oranında benzerlik göstermektedir. Bir yaşın altındaki hastalar ateş, huzursuzluk, hasta görünüm,beslenmenin reddedilmesi, kusma ve ishal şikayetleri ile gelirler. Daha büyük çocuklarda sıklıkla üriner sisteme spesifik semptomlar görülür. Dizüri, sık idrar yapma özellikle alt ÜSE'nin en yaygın bulgularıdır,ancak dizürinin vajinit, üretrit gibi enfeksiyonlarda da görülebileceği unutulmamalıdır. Gece ya da gündüz idrar kaçırma özellikle kız çocuklarında görülebilen bir şikayettir. Mesane kontrolü olan bir çocuğun geceleri idrar kaçırmaya başlaması üriner sistem enfeksiyonu belirtisi olabilir. 2 yaşın altındaki çocuklar için semptomlar nonspesifik olduğu için şüphelenmek önemlidir (13,29). Hematüri ve idrarın kökü kokulu olması da idrar yolu enfeksiyonunda sık rastlanılan bir bulgudur. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarında çocuklarda hematüri sıklıkla görülebilir, özellikle akut sistitli çocukların %20-25'inde makroskopik olabilir (26,29). Ancak hematüri veya albuminüri bulunmasının üriner enfeksiyon için tanısal değeri yoktur (30).
Üst ÜSE'larında çok şiddetli olabilen yan ağrısı, ateş, titreme, kostovertebral açıda hassasiyet görülür. Makroskopik hematüri tüm yaş gruplarında görülebilen (erkek çocuklarda daha sık olarak) bir yakınmadır.
Hipertansiyon nadiren klinik tabloya eşlik eder. Akut böbrek yetmezliği akut piyelonefritin nadir görülen bir manifestasyonu olabilir. Proteusa bağlı tekrarlayan ÜSE geçiren çocuklarda böbrek taşları gelişebilmektedir. Bu mikroorganizmalar üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksit açığa çıkarır, alkali özellik kazanan idrarda taş oluşumu da kolaylaşmaktadır.

TANI

İdrar Mikroskobisi:

ÜSE tanısı için ilk kullanılacak olan en önemli tetkik idrarın mikroskobik incelemesidir. Bu inceleme için uygun temizlikten sonra alınacak orta akım idrarı kullanılmalıdır. Örnek santrifüj edilmeden incelemenin yapılması uygundur. Normal idrarda lökosit bulunmaz, milimetreküpte 10'dan fazla lökosit bulunması piyüri olarak değerlendirilir. ÜSE dışında vajinal akıntı, kimyasal irritasyon, ateş ve viral enfeksiyon da piyüri yapabilir. Apandisit, glomerülonefrit ve böbrek tüberkülozu steril piyüri nedenleridir. Sediment incelemesinde lökosit silendiri görülmesi piyelonefrit lehinedir. İdrar örneğinde lökosit görülmemesi ÜSE'yi ekarte ettirmez. İdrarın gram ya da metilen mavisi ile boyanarak incelenmesi de önemlidir. Santrifüje edilmemiş bir idrar örneğinin gram ile boyanarak her alanda (x100 büyütmede) 1 bakteri saptanması bu idrar örneğinde 10^5/ml veya daha fazla bakteri olduğunu gösterir.

Lökosit Esteraz:

Piyüriyi saptamak amacıyla kullanılan hızlı bir tarama testidir. İdrarda mililitrede 10 ve üzeri sayıdaki lökositi saptamak için duyarlılığı %75-96 özgüllüğü %94-98'dir. Ancak testin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez.

Nitrit Testi:

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

İdrar Kültürü:

Kesin tanı koydurucu yöntemdir (1-4,26). Kültür için torba ile alınan idrar, orta akım idrarı, kateter ya da suprapubik aspirasyonla alınmış idrar kullanılabilir. Pratikte en çok kullanılan orta akım idrarıdır. 2 kez orta akım idrarında 10^5/mL ve daha fazla bakteri üremesi %95 tanı koydurucudur. Torba bağlama infantlarda ve tuvalet eğitimi almamış çocuklarda kullanılan bir metoddur. Perineye steril bir torba yapıştırılır ve 30 dakika içinde idrar alınmaya çalışılır. Süre uzarsa torba değiştirilir.Bekletilmeden ekilen kültürde üreme olursa değeri %95, üreme olmazsa değeri %100'dür. Torba ile alınan idrarda kontaminasyon sık karşılaşılan bir problemdir. Şüpheli durumlarda suprapubik aspirasyon veya kataterizasyon yapılabilir. Suprapubik alınan idrar kontaminasyonun engellenmiş olması nedeni ile çok değerlidir. Kateter ile alınan idrar orta akım idrarı ile benzer tanısal değere sahiptir. Orta akım idrarı tuvalet eğitimi almış çocuklarda kullanılabilir. Kantitatif olarak değerlendirilen idrar kültürü gerçek bakteriüri ile kontaminasyonu ayırmada oldukça faydalıdır. Akut piyelonefrit başta olmak üzere bazı klinik durumlarda daha az sayıda bakteri üremesi de rastlanılan bir durumdur. Bu nedenle semptomları ÜSE ile uyumlu hastalarda bilinen bir mikroorganizma için 10^2-10^4 CFU/ml bakteri üremesi de anlamlıdır. Mililitrede 10^2'nin altındaki üremeler anlamlı değildir. Berkman E. özellikle gram pozitif bakterilerin idrar kültüründe 100.000 CFU/ml'den az olsalar bile enfeksiyon etkeni olabileceğini belirtmiştir (31). Patton J. yaptığı bir çalışma sonucuna göre asemptomatik olan ve idrar kültüründe üreme olmayan hastaların aslında %40 kadarının üriner enfeksiyon vakası olduğunu bildirmiştir (32).
Kültürde yalancı pozitiflik, kontaminasyon ya da usulüne uygun kültür yapılmamasına bağlıdır (33-38). Kültürde yalancı negatiflik, önceki antibiyotik kullanımı, örnek alma hazırlığının sabun ya da dezenfektanlarla yapılmasından kaynaklanır.
ÜSE idrar kültürü ile kanıtlandığında üst üriner sistemin tutulup tutulmadığına karar verilmelidir. Yüksek ateş (>38.5 °C), kostovertebral açı hassasiyeti, kusma, titreme, letarji, lökositoz (>12 000 hücre/mm^3), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (>25 mm/saat), yüksek C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi (>20 mg/dL) piyelonefrit için değerli klinik ve laboratuar bulgularıdır. Bazen tek başına ateş alt ve üst ÜSE ayrımını yaptırabilir. Akut sistit çoğunlukla yüzeyeldir, mukoza tutulumu olur daha alt tabakalar etkilenmediği için sıklıkla inflamatuar yanıt gelişmez. ESH ve CRP nin normal olması renal enfeksiyonu ekarte ettirmez. Böbreğin ağır akut enfeksiyonlarında özellikle süt çocukluğu döneminde kreatinin klirensinde düşme, BUN ve serum kreatininde yükselme olur, akut böbrek yetmezliği oluşabilir (3,26).

ÜSE tanısında idrar kültürü kriterleri tablo I'de özetlenmişdir:

Tablo I: ÜSE tanısında idrar kültür kriterleri

İdrar alım metodu	**Koloni sayısı**	**Enfeksiyon olasılığı(%)**
Suprapubik aspirasyon	Gram (-) basil ;1 tane bile	%99 üzeri
	Gram (+)kok;1000-2000	%95
Sonda ile alınan	100.000 üzeri	%95
	10.000-100.000	enfeksiyon olabilir
	1000-10.000	şüpheli,tekrarla
	1000 altı	enfeksiyon değil
Temiz işeme (erkekte)	10.000 üzeri	enfeksiyon olabilir
Temiz işeme (kız)	3 örnekte 100bin üzeri	%95
	2 örnekte 100bin üzeri	%90
	1örnekte 100bin üzeri	%80
	50bin-100bin	şüpheli tekrarla
	10bin-50 bin	semptomatikse tekrar
	10bin-50bin	asemptomatikse enf.değil
	10bin altında	enfeksiyon değil

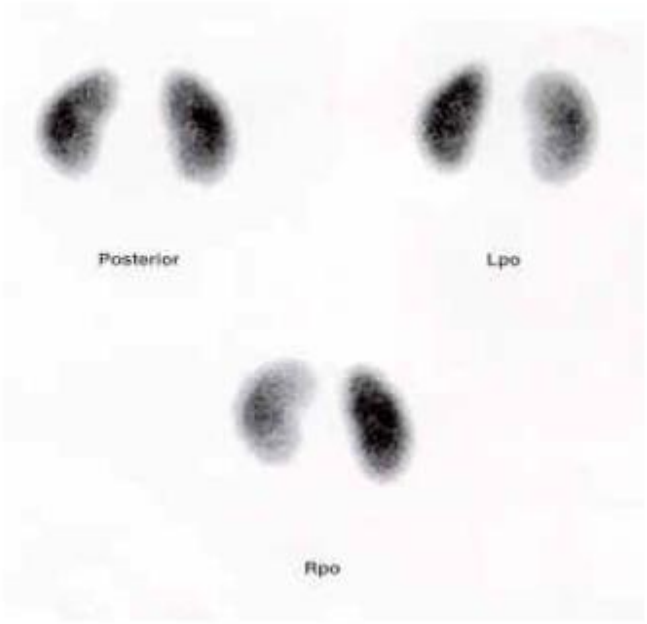
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

ÜSE'da renal parankimin tutulumunu ve tutulumun şiddetini göstermek amacıyla görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.
Direkt Üriner Sistem Grafisi: Üriner sistemde taş, nefrokalsinosis ve böbrek boyutları hakkında fikir verir.

Ultrasonografi (USG): ÜSE geçiren çocuklarda noninvazif olması nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Böbrek boyutları, şekli ve toplayıcı sisteme ait anatomik defektler hakkında fikir verir. Uygulayan kişinin deneyimine bağlı olması ve akut inflamatuar değişiklikleri saptama duyarlılığının düşük olması akut piyelonefrit tanısındaki değerini düşürmektedir.
İntravenöz Pyelografi (İVP): Pelvikalisiyal sistemin görüntülenmesi için en önemli yöntemdir. Pelvis, parankim ve üreter morfolojisini gösterir. Böbrek boyutları ve varsa renal skar hakkında bilgi verir. İVP ile görüntülenebilir renal skar oluşumu için yaklaşık 8-24 ay geçmesi gerekmektedir. Küçük çocuklarda uygulamanın zor olması ve alınan radyasyon en önemli dezavantajlarıdır.
Voiding Sistoüretrografi (VCUG): VUR'un değerlendirilmesi için en değerli tanı yöntemidir. Mesane kateterizasyonu ve kontrast madde ile dolumu gerekmektedir. Yüksek dozda radyasyon gerektiren bu yöntemde gonadların korunmasına dikkat edilmelidir.
Sintigrafi: Renal parankimin görüntülenmesi için 99mTc ile işaretli dimerkaptosuksinik asit (99mTc DMSA) ve MAG-3 (mercaptoasetiltriglisin) kullanılır. APN'de sadece izotopik madde tutulumu azalırken kalıcı renal skarlarda tutulumda azalmaya hacim kaybı da eşlik eder. Akut dönemde azalma olan hastaların %50'sinde 4-6 ay sonra yapılan sintigrafiler doğal izlenir. APN'de oluşan hasarın skar olarak değerlendirilebilmesi için 4-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. Tc99m-DMSA ile renal kortikal sintigrafi üriner enfeksiyonlu çocuklarda renal hasarı tanımlamada ve iyileşmeyi ve/veya kalıcı hasarı belirlemede kullanılan bir yöntemdir. DMSA sintigrafisinin APN'in erken tanısı ve lokalizasyonunu belirlemedeki duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %99 bulunmuştur (39). Tc99m-DMSA güçlü bir şelatlayıcı ajan olarak kullanılan dimerkaptosüksinik asidin teknesyum-99m ile işaretlenmesiyle elde edilmektedir. Böbrekteki tutulumun iki yoldan gerçekleştiği bilinmektedir: 1.Tubuler reabsorbsiyon, 2. Doğrudan peritubuler damarlardan hücre içine geçiş. Tc-99m DMSA tutulumunun renal kan akımı ve renal doku miktarı ile doğru orantılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (40). İntravenöz yoldan verildikten sonra %90'ı plazma proteinlerine, %0-5 arasında değişen oranlarda da eritrositlere bağlanmaktadır (41). Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle glomerüler filtrasyona çok az geçmekte büyük oranda renal parankimde tutulmaktadır. Tc99m-DMSA %5-10 oranında böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılırken, verilen dozun yaklaşık yarısı uzun süre (yaklaşık 6 saat) böbrek parenkim hücrelerinde lokalize olur (42,43).
Otoradyografik çalışmalarda DMSA'nın proksimal tubulus hücreleri ile henle kulbunun üst kısımlarında hücre içinde sitoplazma, nükleus ve mikrozomlarda yoğunlaştığı ve renal korteks/medulla tutulum oranının 16/1 olduğu gösterilmiştir (44).
Avrupa Nükleer Tıp Birliği Pediatrik Çalışma Grubu'nun önerdiği dozlar kullanılarak yapılan DMSA sintigrafisinde tüm yaş gruplarında maruz kalınan radyasyon dozu çalışma başına 0,9 mSv'dir (45).
DMSA görüntülerinde radyofarmasötiğin dağılım şekli renal korteksin morfolojisini yansıtır. Normalde fonksiyone eden renal korteksde homojen DMSA dağılımı gözlenir. Fonksiyone etmeyen korteksde, medulla ve toplayıcı sistemde DMSA tutulumu gözlenmez. DMSA

sintigrafisinde normal varyantlarına ilişkin örnek gösterilmiştir (Şekil 1). DMSA tutulumu fonksiyone böbrek parenkimi ile orantılı olduğundan, her bir böbreğin total fonksiyona katılım oranları (rölatif veya split fonksiyon) uygun yazılım paketleri kullanılarak kolayca hesaplanabilir. APN'de Tc99m-DMSA uptake'indeki azalmanın patofizyolojik mekanizmasının multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kortikal Tc99m-DMSA uptake'i renal kan akımına ve proksimal tübüler hücre membranı transport fonksiyonuna bağlıdır. Bunlardan herhangi birinde veya her ikisinde gelişen bir patoloji DMSA uptake'inde fokal veya diffüz azalma ile sonuçlanır. Primatlarda yapılan deneysel çalışmalarda APN'ye karşı erken dönemde oluşan inflamatuar yanıtta iskemi varlığı, indirekt bir kanıt olan yükselmiş renal ven renin düzeyi ile gösterilmiştir. Bu nedenle akut enflamasyon alanındaki azalmış DMSA uptake'i hem fokal tübüler hücre disfonksiyonunu hem de iskemiyi yansıtabilir (39). Majd ve ark.'nın deneysel olarak APN oluşturulmuş bir grup domuzda mikrosifer tekniği ile chromium-51 (Cr-51) kullanarak fokal renal kan akımı değişikliklerini değerlendirdikleri bir çalışmada iskeminin tübüler hücre disfonksiyonundan önce oluştuğunu destekleyen bulgular saptanmıştır (46). Belki de bu nedenle, DMSA sintigrafisi hastalık süresince herhangi bir belirgin doku hasarı oluşmadan pozitif hale gelebilmektedir. Rutin görüntülemede; posterior, sağ ve sol posterioobllik projeksiyonlarda planar görüntüler alınır. Pinhole kolimatör özellikle infantlarda görüntü rezolüsyonunu artırarak değerlendirmeyi kolaylaştırır. SPECT (Single photon emission computed tomography) görüntülerinin ise çekim ve değerlendirme güçlüğünün yanısıra sağlıklı olgularda yanlış pozitif sonuçlara yol açtığı yönünde yayınlar vardır (47,48).

DMSA sintigrafisinde APN'ye ait bulgular genellikle tek veya multipl, fokal, yumuşak kenarlı, kontur deformitesi veya hacim kaybı olmadan radyofarmasötik tutulumunun azalması veya tamamen kaybolması ile ortaya çıkar. Lezyonların büyük çoğunluğu üst veya alt pollerde meydana gelirken, böbrek orta zonu da sıklıkla etkilenir. Büyümüş böbrekte diffüz olarak azalmış DMSA tutulumu APN'de daha az rastlanan sintigrafik bulgulardan birisidir.Matür bir kortikal skar DMSA sintigrafisinde genellikle kontraksiyon ve etkilenen korteksde volüm kaybı ile birliktedir (Şekil 2). Bu kortikal incelme renal konturda yassılaşma veya kama şeklinde defekt olarak da belirginleşebilir. Matür skarın sintigrafik bulguları lezyonun şiddet, süre ve lokalizasyonuna bağlıdır. DMSA sintigrafisinde APN'ye bağlı lezyonlar ile kronik skarların ayırıcı tanısında deneyim ve klinik bulgular çok önem kazanmaktadır. Ayrıca geçici DMSA defektleri hastalığın akut döneminin 3-4 ay sonrasına kadar kalıcı olabilmekte, 6-12 ay sonrasına kadar değişim gösterebilmektedir. Değişik çalışmalarda akut dönemde DMSA sintigrafilerinde anormal bulgular saptanan böbreklerin 6 aylık bir süre içerisinde %20-50 arasında değişen oranlarda normale döndüğü bildirilmektedir (49,50,51,52,53).



Şekil 8.Normal DMSA. (Bjorgvinsson E, Majd M, Eggli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and Tc-99m DMSA scintigraphy. AJR 1991;157:539-43).



Şekil 9.Üst polde olası skarla normal sağ böbrek ve üst,orta ve alt polde skarlı sol böbrek (Bjorgvinsson E, Majd M, Eggli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and Tc-99m DMSA scintigraphy. AJR 1991;157:539-43).

TEDAVİ

1.Hidrasyon tedavisi:

ÜSE'de hidrasyon tedavinin önemli bir parçasıdır. Bakteri yoğunluğunun azalmasına, mesanenin hızlı boşalmasına, rezidüel idrarın en aza inmesine yardımcı olması açısından oldukça yararlıdır. Medüller hipertonisite ve amonyak konsantrasyonu; kompleman aktivasyonunu ve PNL göçünü engeller, hidrasyon yoğunluğu azaltarak bu olumsuzluğu en aza indirir. Ancak aşırı hidrasyon antibakteriel ajanları dilüe ettiği, idrar pH'sını yükselterek idrarın ve bazı antibakteriel ajanların etkilerini azalttığı unutulmamalıdır.

2.Antimikrobik tedavi:

Antimikrobik ajan seçilirken dikkat edilmesi gereken özellikler şunlardır:
-İlacın aktif formu üriner sistemden atılmalı,
-Geniş spektrumlu olmalı,
-Güvenlik profili iyi olmalı,
-Kullanımı ve tolere edilmesi kolay olmalı,
-Ucuz olmalı.
Bakteriostatik ajanların bakterisidal olanlardan etkinlik açısından farkı yoktur. Ancak tekrarlayan ÜSE'leri olan hastalarda bakterisidal etkili ilaçların seçilmesi uygun olur. ÜSE tedavisinde özellikle üst üriner sistem etkilenmişse ilacın idrarda yoğunlaşması istenir. İlacın idrarda yoğunlaşması ile bakteriürinin kaybolması arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır.
Aminoglikozidler ve kinolonlar serum konsantrasyonlarının çok üzerinde idrarda böbrekte yoğunlaşmaktadırlar.
Antimikrobik tedavide amaç patojenin üriner sistemden eradikasyonudur. Bu bakımdan tedaviye yanıtı kültürle izlemek gerekir. Tedavi 4 şekilde sonuçlanabilir:

a)Tam kür

b)Persistans: Persistansta iki önemli durum vardır:
1) Tedavinin 48. saatinden sonra anlamlı bakteriüri devam etmektedir. Bu durumda ya etken antibiyotiğe dirençlidir ya da böbrek yetmezliği nedeniyle ilacın idrar konsantrasyonu MİK değerinden düşüktür.
2) İdrarda infektif mikroorganizma vardır ama düşük miktardadır.
c)Yineleme: Tedavinin kesilmesinden 1-2 hafta sonra aynı etkenin enfeksiyon oluşturmasıdır. Bu durum etkenin tedavi süresince üriner sistemde kaldığını gösterir ve mutlaka altta yatan patoloji araştırılmalıdır.
d)Reenfeksiyon: İdrarın steril olmasından sonra, antimikrobik tedavi devam ederken veya sonlandırıldıktan sonra başka bir etken tarafından enfeksiyon oluşturulmasıdır. Tedavi devam ederken oluşan reenfeksiyona süperenfeksiyon denir.
İn vitro olarak etkili olan antibiyotiğin verilmesinden 48 saat sonra idrardaki bakteri sayısı azalır. Eğer azalma olmuyorsa tedavi başarısız kabul edilir. Tam tedavi antibiyotik kullanımından sonraki 1-2 hafta içinde alınan kültürlerde üreme olmamasıdır. Ancak bu hastaların bir kısmında bir süre sonra reenfeksiyon gelişir. Başlangıç tedavisi sıklıkla ampiriktir, epidemiyolojik veriler, olası etkenler, idrar sediment incelemesine göre tedavi

planlanmalıdır. ÜSE tanısı alan çocuklarda uygulanacak tedavi kararını verirken olayın komplike olup olmadığını karar vermek gerekir.

KOMPLİKE ÜSE :

-Yüksek ateş ve klinikte toksik tablo
-Devamlı kusma
-Orta yada ağır dehidratasyon
-Önceden uyumsuz hasta

Bir yaşın altındaki febril ÜSE'li hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Uygun parenteral sıvı normal idame sıvısının 1.5 katıdır. Parenteral 3. Kuşak sefalosporin başlanmalıdır. Seftriakson 75mg/kg/gün, Sefotaksim 150mg/kg/gün, Seftazidim 150mg/kg/gün. Seftriakson ve sefotaksimin APN'de kullanımı ile ikinci günde bakteri eradikasyonu için oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ampirik olarak başlanan bu tedavi 48. saatte kültür sonucu ile değerlendirilir. Antibiyotik seçimi uygunsa hasta 24-36 saat afebril olana kadar devam edilir. Parenteral tedaviyi takiben 10 gün de oral tedavi uygulanır.

KOMPLİKE OLMAYAN ÜSE :

-Ateş olsa da klinik olarak iyi görünen hasta
-Oral sıvı ve ilaç alabilen hasta
-Hidrasyon iyi ya da hafif dehidrate
-Tedaviye uyumlu olacağı düşünülen hasta

Bu hastalar poliklinik şartlarında takip edilebilirler, renal dokuda bakteri proliferasyonunu hemen durdurabilen sefalosporin grubu antibiyotikler ilk sırada tercih edilir. Seftriakson 50-75mg/kg uygulanabilir. Sefalosporin alerjisi söz konusu ise gentamisin 7.5 mg/kg günde tek doz verilir, sonra 12-18 saat içinde oral antibiyotiklere geçilir. E. Coli suşlarına da etkili olan trimetoprim/sulfometaksazol oral tedavide ilk tercih edilecek antibiyotiktir,Trimetoprim dozu 6-12mg/kg/gün, Sulfometaksazol dozu 30-60mg/kg/gündür.Tedavi süresi parenteral tedavi ile birlikte 10 gün olmalıdır.
Akut sistit tedavisi: Bakteriyel sistit tedavisinde oral antibiyotikler kısa süreli kullanılabilirler. Trimetoprim/sulfametaksazol kullanılabilir. Cevap alınamaması halinde üst üriner sistem enfeksiyonu araştırılmalıdır. Hastaların birçoğunda 5-7 günlük tedavi yeterli olmaktadır.
Hastane kaynaklı ÜSE: Parenteral olarak Seftazidim,tikarsilin/klavulanat, aztreonam kullanılabilir. Kültür antibiyogram sonucuna göre uygun antibiyotiğe geçilir, tedaviye yanıt alındığında oral tedavi ile devam edilir. Bazen in vitro olarak dirençli saptanan bazı bakteri enfeksiyonlarında tedaviye yanıt alınabilir. Bunun nedeni ilacın üriner sistemde MİK değerinin çok üzerinde yoğunlaşmasıdır.
ÜSE'de 48 saat içinde klinik ya da bakteriolojik sonuç alınamamışsa antibiyotiğin değiştirilmesi gerekir. Kan kültüründe üreme olması, ateş ve toksik belirtilerin 3 günden daha uzun sürmesi obstrüksiyon, perinefritik yada intrarenal abse akla gelmelidir. Perinefritik abseler daha çok gram negatif basil, intrarenal abseler ise gram pozitif koklar tarafından oluşmakta olup uygun antibiyotik seçilmeli,kısa zamanda drenaj planlanmalıdır.

TAKİP

Komplike ÜSE olan hastalarda tedavi başlandıktan hemen sonra USG yapılmalı, idrarın steril olmasını takiben en erken zamanda hafta içinde VCUG planlanmalıdır. Bu arada hastaya supresif dozda proflaktik antibiyotik başlanır. Proflakside kullanılabilecek ilaçlar şunlardır:

Nitrofurantoin: 1-2mg/kg/gün
Trimetoprim: 1-2mg/kg/gün
Sulfometaksazol: 5-10mg/kg/gün

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

AKUT PYELONEFRİT

Böbrek pelvisini ve parankimini tutan enfeksiyöz ve enflamatuar bir hastalıktır. En sık etkenler E. coli, proteus ve klebsiella türleridir. En sık asendan, nadiren hematojen yolla böbreğe ulaşırlar. Lenfojen ve direkt yayılımlar çok enderdir.
Böbrek büyük, ödemlidir. Subkapsüler ve kortikal minik abse odakları vardır. Toplayıcı sistem mukozası eksüda ile kaplanmıştır.
APN, kadınlarda daha sık görülür. Predispozan faktörler arasında üriner sistem anomalileri, obstrüksiyonlar, üriner sistem taşları, diabet ve hiperürisemi gibi metabolik bozukluklar, gebelik, ağrı kesici ilaç alışkanlığı ve üriner sistemdeki yabancı cisimler (kateter, stent gibi) sayılabilir.

Klinik belirti ve bulgular:

APN, alevli seyreden bir hastalıktır. Halsizlikle birlikte akut hastalık tablosu vardır. Genel durum bozukluğu görülebilir. Ateş, titreme ile 38 oC'nin üzerine çıkar. Kostovertebral bölgede künt özellikte sürekli ağrı vardır ve muayenede bu bölgede duyarlılık saptanır. Bu tabloya bulantı ve kusma eşlik eder. Hatta abdominal distansiyon, rebound hassasiyet, barsak seslerinde azalma ve subileus belirtileri görülebilir. Hastalarda aynı zamanda idrarla ilgili yakınmalar ve pyuri vardır.

Laboratuar:

Hemogramda lökositoz ve sedimantasyon artışı saptanır. Hastadan tedavi öncesi kan kültürü ve idrar kültürü gönderilmelidir. Nonkomplike vakalarda total böbrek fonksiyonları bozulmamıştır ve kan üre azotu (BUN), kreatinin değerleri normal bulunur. Tam idrar tahlilinde pyüri, lökosit silindirleri, bakteriüri, değişik derecelerde hematüri ve hafif proteinüri saptanır. Ayrıca, sitoplazması granüllü büyük polimorf nüveli lökositler (Glitter cell) görülür. İdrar kültüründe sıklıkla enfeksiyon etkeni üretilebilir.

Radyolojik incelemeler özellikle ayırıcı tanı ve komplike edici faktörlerin saptanması açısından önemlidir. Direkt üriner sistem grafisinde böbrek sınırlarının normalden geniş olduğu görülür. Obstrüksiyona neden olan taşlar varsa, bunlar saptanabilir. İVP erken dönemde ve komplike olmamış vakalarda fazla bulgu vermez, takipte önemlidir. İVP'de böbrek sınırları geniş bulunur. Ciddi vakalarda nefrogram zayıf, kaliksler dolmamış olabilir. Obstrüksiyon varsa hidronefroz görülür. USG'de böbrekteki ödemi, varsa taş ve dilatasyonu gösterebilir. Komplike olduğu düşünülen vakalarda ek patolojileri araştırmak için voiding sistoüretrografi, retrograd pyelografi, sistoskopi yapılabilir.

Ayrıcı tanı:

Renal abse ve perinefrik abseden mutlaka ayrılmalıdır. Bu ayrımda USG oldukça yardımcıdır. Bunlar dışında pankreatit, bazal pnömoni, intraabdominal hastalıklar, akut PID, akut prostatit, akut epididimoorşit, kolesistit, apandisit, glomerülonefrit ve over hastalıkları ile karışabilir.

Komplikasyonlar:

Erken tanı ve tedavi ile komplikasyonları nadirdir. En ciddi komplikasyonu septisemi ve şoktur. Diabetik veya immünitesi bozuk hastalarda kötü seyirli amfizematöz pyelonefrite dönüşebilir. Pyonefroz ve böbrekte taş oluşumu da komplikasyonlar arasındadır. APN, özellikle infant ve çocuklarda yetersiz tedavi edilirse kronikleşip kalıcı renal hasar (skar) oluşturarak kronik böbrek yetmezliği nedeni olabilir.

Tedavi:

Spesifik tedavi: Hastalık tablosu genellikle ciddidir, hospitalizasyon ve yatak istirahati gerekir. Hastadan hemen kan ve idrar örnekleri alınır. Zaman gecirmeden parenteral sıvı ve

ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Verilecek antibiyotikler sık rastlanan patojenlere etkili kombinasyonlar oluşturmalıdır. Klasik olarak kullanılan, penisilinlerle veya birinci ya da ikinci kuşak sefalosporinlerle aminoglikozid grubunun kombinasyonudur (örneğin ampisilin + gentamisin, cefazolin + amikasin). İki-üç gün sonra tedaviye alınan yanıt değerlendirilir. Bu arada kültür sonuçları da alınmıştır. Eğer tedaviye yanıt var (klinik tabloda düzelme, ateş düşmesi) ve kültürde üreyen mikroorganizma kullanılan antibiyotiklere duyarlı ise, başlanan tedaviye en az 1 hafta ya da ateş düştükten 3 gün sonrasına kadar parenteral olarak devam edilir. Ardından 2 hafta daha oral antibiyotik tedavisi verilmelidir. Bu sırada komplike edici faktörlerden şüpheleniliyorsa, bunlar araştırılıp tedavi edilmelidir.

Genel önlemler:

Genel önlemler arasında semptomlar azalana dek yatak istirahati, sıvı alımının artırılması (oral veya parenteral), hastanın ağrısı için analjezikler, bulantısı için antiemetikler ve ateşi için gerekirse antipiretikler kullanılması sayılabilir.
Tedaviye cevapsızlık: 48-72 saat içinde tedaviye yanıt yoksa, hasta yeniden değerlendirilip komplike edici faktörlerin (obstrüksiyon gibi) araştırılması gerekir.
İzlem: Klinik düzelme, enfeksiyonun kürünü göstermez. APN geçiren hastaların 1/3 ünde, bakteriyel persistansa rağmen semptomlarda düzelme olmaktadır. Bu nedenle, tedavi sırasında, tedavinin bitiminde ve sonraki 6 aylık dönemde belirli aralıklarla idrar kültürü yapılması gerekir.

KRONİK PYELONEFRİT

Kronik pyelonefrit, genellikle çocuklukta edinilip erişkinliğe taşınan bir hastalıktır. İmmatür, gelişmekte olan böbrekler etkilenir ve özellikle polar bölgelerde skar oluşur. Parankimdeki skar kaliksi de çekerek yapısını bozar ve dilate eder. Böbrek kapsülü soluk, parankim yer yer çöküntülü, böbrek değişen derecelerde atrofiktir. Pelvik mukoza soluk ve fibrotik görünür. Çocuklukta en sık neden reflüdür, ancak reflü varlığında 4 yaşından sonra sağlam kalmış böbrekte skar gelişmez. Ancak önceden skarlı böbreklerde reflü tahribata devam eder.
Kronik pyelonefrit gelişimi için risk faktörleri arasında metabolik hastalıklar, analjezik alışkanlığı, gebelik, üriner sistemin anomalisi, taş ve obstrüksiyonları,VUR, üriner sistemdeki yabancı cisimler, ürointestinal fistüller ve üriner diversiyonlar sayılabilir.

Klinik belirti ve bulgular:

Akut enfeksiyon epizodlarıyla seyredebilir. Akut fazda ateş ve APN'ye benzer tablo görülür. Akut enfeksiyon yoksa genellikle az semptomludur. Genel hastalık hissi, yorgunluk, bel ve

yan ağrıları, kilo kaybı, poliüri veya oligüri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ve ateş görülebilir. İleri ve bilateral durumlarda hipertansiyon (renal parankimal), anemi, azotemi olur.

Laboratuar:

Akut faz dışında hemogram normaldir. İleri durumlarda lökositoz, sedimantasyon, CRP, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin artışı görülebilir. İdrar tahlilinde pyüri ve bakteriüri olabilirse de her zaman rastlanmaz. Belirgin proteinüri olması, ileri hastalık ve glomerül tutulumu lehinedir.
Direkt üriner sistem grafisinde, hasta böbrek veya böbrekler normalden küçük boyutlarda ve sınırları irregüler (parankimal nedbe ve cekilmelere bağlı) görülür. Kronik enfeksiyon taşları, tübüler kalsifikasyonlar saptanabilir.

İVP'de dilate kaliksler hizasındaki parankimde skar, atrofi ve parankimal düzensizlik, böbrekte zayıf konsantrasyon ve olay tek taraflıysa karşı böbrekte kompansatuar hipertrofi görülür. Altta yatan neden VUR ise, İVP de üreteral dilatasyon görülebilir. VSUG ile VUR kesin olarak gösterilir. Sistoskopi ile sistit varlığını ya da reflüye neden olan anormal orifisi belirlemek mümkün olur.

Ayırıcı tanı:

Akut ve kronik interstisyel nefrit, paranefrit, paranefritik abse, böbrek karbünkülü ve renal tüberküloz ile karışabilir.

Komplikasyonlar:

- - Bakteriyemi,
- - APN,
- - Perinefritik abse ve pyonefroz,
- - Hipertansiyon,
- - Böbrek taşı (enfeksiyon taşı),
- - KBY (yetersiz tedavi, böbreğin büyümemesi, ilerleyici, immünolojik renal hasar, hipertansiyona bağlı hasar, reflüye bağlı hasar, enfekte taş gelişimi gibi nedenlerle).

Tedavi:

1. Medikal: Üriner sistem enfeksiyonlarının eradikasyonu ve önlenmesi, gerekirse uzun süreli baskılayıcı antibiyotik tedavisi medikal tedavinin ana hatlarını oluşturur.
2. Cerrahi: Anatomik bozukluklar, obstrüksiyonlar, taşlar, yüksek grade'li reflü veya medikal tedaviye cevapsız reflü, hipertansiyon (ilaçlara dirençli, tek taraflı atrofik pyelonefritli) gibi

nedenler cerrahi tedavi gerektirir. Cerrahi tedavide, öncelikle patolojiyi ortadan kaldırmaya yönelik girişimler seçilir. Bu olanaksızsa nefrektomi düşünülebilir.
Genel önlemler: Hastanın yakın takibi, üriner enfeksiyonların kontrolü, komplikasyonların erken tanı ve tedavisi önemlidir. Hasta, yeterli sıvı almalıdır.

PROKALSİTOİN

Prokalsitonin 116 aminoasitten oluşan bir proteindir ve moleküler ağırlığı 12,793 Da'dur. Kalsitonin hormonunun öncü peptididir [7]. Kalsitonin-mesenger RNA (mRNA)'dan translasyondan sonra, prokalsitonin enzimatik olarak üç moleküle yıkılır; bu moleküller kalsitonin (32 aminoasit), katakalsin (21 aminoasit) ve aminoprokalsitonindir (57 aminoasit) [8]. Kan dolaşımındaki prokalsitonin, H2NX-pro ile sonlanan peptidleri yıkan dipeptidilpeptidaz enzimi ile N-terminaldeki iki aminoasitin, alanin ve prolinin kaybolmasıyla oluşmaktadır [9].
Prokalsitonin tiroid bezindeki nöroendokrin C hücrelerinde üretilir ve tiroid,pulmoner ve pankreasın C hücrelerinde üç moleküle ayrılacak şekilde yıkılır [8].
İnfeksiyon yokken, *CALC-1* geninin ekstra tiroidal dokulardaki ekspresyonu kısıtlanırken, tiroid bezi ve akciğerlerde bulunan nöroendokrin hücrelerinde gen ekspresyonu selektif olarak devam eder [10,11]. Bu nöroendokrin hücrelerinde matür hormon işlenir ve sekretuar granüllerde saklanır. Mikrobik bir infeksiyon varlığında, *CALC-1* gen ekspresyonu belirgin şekilde artar ve vücuttaki tüm parankimal dokulardan ve farklılaşmış hücrelerden devamlı şekilde prokalsitonin salınımı olur [7,12]. Bu nedenle septik tabloda, tüm vücut bir endokrin bezi gibi çalışır. Gözlemler, sepsiste kalsitonin-mRNA'nın klasik sitokinlerin mRNA'sına göre (TNF-α ve IL-6) daha fazla upregüle olduğunu göstermiştir. Ayrıca, beyaz kan hücrelerinde prokalsitoninin ekspresyonu geçici ve göreceli olarak azdır [12-14]. Sepsisli hastalardan alınan hücre örneklerinde kalsitonin gen ekspresyonu olmaksızın, yüksek prokalsitonin düzeyleri tespit edilmiştir. Kemoterapi alan ve lökosit sayısı yok denecek kadar az olan septik hastalarda saptanan yüksek prokalsitonin düzeyleri de lökositlerin prokalsitonin kaynağı olmadığını göstermiştir [7].
Sepsiste; dolaşımda artan prokalsitoninin ana kaynağı, karaciğer, akciğer, böbrek, adipositler ve kas esas olmak üzere parankimal dokulardır [11]. Lökositlerle karşılaştırıldığında parankimal dokularda prokalsitonin mRNA'nın indüksiyonunun ve prokalsitonin peptid salınımının daha fazla olması konak savunma mekanizmasındaki prokalsitoninin yerinin lökosite dayalı değil, dokuya dayalı olduğunu düşündürtmektedir. Bu nedenle *CALC-1* gen ürünleri hormokin mediatörlerinin protipi olarak kabul edilmektedir. Özellikleri ise klasik yolla nöroendokrin hücrelerde hormonal ekspresyon ya da alternatif yolla çeşitli hücre türlerinde sitokin benzeri ekspresyonu oluşturmalarıdır. Çoğu sitokinlerde olduğu gibi prokalsitoninin de sepsiste intraselüler depolanması yok denecek kadar azdır [12].
Prokalsitonin sistemik infeksiyonun başlangıcından itibaren üç-dört saat içinde yükselir ve 8-24 saat içinde de plato değerlerine ulaşır [3,15]. Prokalsitonin, spesifik proteaz tarafından yıkılır. Yaklaşık olarak 25-30 saat yarılanma ömrüne sahiptir [16,17].

PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜ

Prokalsitonin ölçümünde günümüzde en sık uygulanan metotlardan biri olan ve ticari olarak da uygulanan sandviç immünoluminometrik yöntemdir (Brahms Diagnostica, Berlin, Almanya). Bu yöntemde iki antijen spesifik monoklonal antikordan bir tanesi C-terminale (katakalsin), floresan etiketli akridinyum ester yapısında olan diğeri ise kalsitonine bağlanır. Tüpün iç yüzeyi katakalsin ile kaplıdır ve hastadaki prokalsitonine bağlanır. Bu oluşumda sandviç kompleks oluşturan "luminescent" etiketli antikor luminometrik ölçümle değerlendirilir. Bu ölçüm prokalsitoninin doğrudan konsantrasyonu ile orantılıdır ve standart eğim üzerine yerleştirilerek ölçülebilir. Normal serum değeri 0.1 ng/mL'dir. Bu metot için 20 µL plazma gereklidir ve işlem iki saat sürmektedir.
Diğer bir yöntem ise, Zamanla Çözülen AmplifidCrptate Emisyon [Time Resolved Amplifid Crptate Emission (TRACE)] yöntemidir (Kryptor® PCT, Brahms, Hennigsdorf, Almanya). Bu metotta koyun poliklonal anti-kalsitonin ve monoklonal anti-katakalsin antikor olmak üzere iki antikor vardır. Ana mekanizması; kalsitoninin öncü moleküllerin kalsitonin ve katakalsin sekansına bağlanmasına dayanır. Bu işlem fonksiyonel duyarlılığa sahiptir (0.06 µg/L, normal ortalama değerin 3 ila 10 kat aşağısını ölçebilir), bu işlemin süresi 19 dakikadır. Klinikte rutin testler için 20 ila 50 µL plazma veya serum yeterlidir, klinik uygulama bir saat sürebilir.
Geliştirilen yeni bir metot ise hızlı ölçüme olanak veren kalorimetrik ve hızlı yatak başı testidir (PCT®-Q, Brahms, Hennigsdorf, Almanya). Yaklaşık olarak 30 dakika içinde dolaşımdaki prokalsitonin düzeyini tespit edebilme avantajına sahip olmasına rağmen bu testin semikantitatif olması ve orta derecede yükselen prokalsitonin düzeylerini tespit edememesi gibi dezavantajları vardır [18].

PROKALSİTONİNİN SPESİFİK İNFEKSİYONLARDAKİ YERİ

Yenidoğan infeksiyonları

Yenidoğan infeksiyonları önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Fizyolojik olarak prokalsitoninin doğumun ilk gününde yükselmesi, prokalsitoninin bakteriyel infeksiyonlardaki önemini karışık hale getirmektedir [1]. Sağlıklı yenidoğanlarda prokalsitoninin doğumdan 18-30 saat sonra pik yaptığını ve 42-48 saat içinde normal düzeye indiğini bildiren yayınlar mevcuttur [19,20]. Prokalsitoninin neonatal sepsisli vakalarda infeksiyonun erken markırı olarak kullanımına dair yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir. Bazı çalışmalarda, prokalsitoninin term ve preterm sepsisli bebeklerde kantitatif CRP'ye göre daha spesifik artış gösterdiği bildirilmektedir [21-24].
Bazı çalışmalarda ise, prokalsitoninin yararlı olmadığı ileri sürülmektedir [25-29]. Hacettepe Üniversitesi Yenidoğan Servisi'nde yapılan bir çalışmada, prokalsitoninin sepsisin erken tanısında yardımcı olmadığı gösterilmiştir[28].
Bu çalışmalarda bulunan birbirinden farklı sonuçların ve prokalsitonin spesifisitesindeki değişkenliğin hastaların bazı klinik özelliklerinden kaynaklandığı görülmüştür [1]. Yenidoğan döneminde, respiratuar distres sendromunun veya hemodinamik bozukluğun varlığı [25]; perinatal asfiksi, intrakranial kanama, pnömotoraks varlığı ve yenidoğana resüsitasyon yapılmış olması, hipoksi varlığı, prenatal, intranatal ve postnatal antibiyotik kullanımının dolaşımdaki prokalsitonin miktarını etkilediği saptanmıştır [1,23,26].

Prokalsitonin kullanımında karşılaşılan bir diğer problem ise neonatal prokalsitonin değerleri için referans limitlerin saptanmasındaki güçlüktür [1].

Nötropenik ateş

Prokalsitoninin ilk olarak Assicot tarafından bakteriyel infeksiyonlarda gösterilmesinden sonra, özellikle immün sistemleri baskılanmış olan yetişkinlerde ağır infeksiyonlarda ve mantar infeksiyonlarında yüksek prokalsitoninin saptanmasıyla nötropenik ateşli vakalarda infeksiyon parametresi olarak umut verici olmuştur [3,29,30]. Prokalsitoninin nötropenik ateşlerdeki esas üstünlüğü altta yatan hastalıktan ve nötropeninin derinliğinden etkilenmemesidir [31]. Literatürde, özellikle kemoterapi sonrası gelişen nötropenik hastalarda prokalsitonin düzeyinin değerlendirildiği çalışma sayısı çok azdır ve sonuçları birbirlerinden farklılık göstermektedir [31-35]. Lokal infeksiyon bulgusu olmayan gram-negatif bakteremisi olan nötropenik hastalarda tanıda CRP'ye göre prokalsitoninin daha yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [36]. Kemik iliği transplantasyonu yapılan immün sistemi baskılanmış hastalarda ise sepsisin şiddetini ve yüksek mortalite riskini belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir [29,38].
Parankimal dokulara göre, lökositlerdeki prokalsitonin mRNA indüksiyonunun ve prokalsitonin peptid salınımının daha az olması ve prokalsitonin salınımının lökosite dayalı değil, dokuya dayalı olması nötropenik ateşli hastalarda prokalsitoninin önemini artırmaktadır.
Nötropenik ateşli vakalarda yapılan son çalışmalar, sadece gram-negatif bakteremilerde (yüksek risk) değil aynı zamanda düşük riskli hastaların ayrımında da yararlı olabilecek bir inflamatuvar parametre olduğunu desteklemektedir [29,31,37,38].
Ancak bu parametrenin diğer laboratuvar ve klinik parametreler ile beraber prognoza ve antimikrobiyal tedavi üzerine etkisini belirlemek için geniş çapta prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

İdrar yolu infeksiyonu

Çocuklarda ve yenidoğanlarda prokalsitoninin APN ve alt idrar yolu infeksiyonlarının ayrımında yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olması nedeniyle CRP ve beyaz küre sayımına göre daha yararlı olduğu saptanmıştır [1]. Bu nedenle çocuklarda piyelonefrit tanısı koymakta veya oral ya da intravenöz antibiyotik seçiminde prokalsitoninden yararlanılması söz konusudur.

İnflamatuvar hastalıklar ve prokalsitonin

Prokalsitonin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızının aksine lupus, kollajen doku hastalıkları, inflamatuvar romatizma ve inflamatuvar bağırsak hastalığında düşük bulunmuştur [3,58-61]. Ayrıca, vaskülitlerde yapılan çalışmalarda hastalığın aktivasyonu sırasında prokalsitonin düzeyi artmazken, süperinfeksiyonlarında belirgin artış görülmüştür [60]. Prokalsitonin özellikle otoimmün hastalıklarda alevlenmelerle seyreden ateşli atakların infeksiyonlardan ayrımında yardımcı olmaktadır.

Prokalsitonin ve viral hastalıklar

Prokalsitonin düzeyleri, viral infeksiyonlarda da inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, bakteriyel süperinfeksiyon eşlik etmediği sürece düşük seyreder [8]. Acil servise başvuran çocuklarda yapılan çalışmalarda, prokalsitoninin diğer markırlara göre viral ve bakteriyel

infeksiyonların ayırıcı tanısında ve özellikle bakteriyel şoku taklit eden viral infeksiyonların tanısında yararlı olduğu gösterilmiştir [62]. Prokalsitoninin bu özelliği özellikle odağı olmayan ateş ile başvuran çocuklarda önem kazanmaktadır, ancak CRP'nin de bu tür hastalarda aynı derecede yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [63,64].

Prokalsitonin ve diğer kullanım yerleri

Prokalsitoninin cerrahi sonrası hastaların takibinde yeri araştırıldığında kardiyak ve gastrointestinal operasyonlar sonrası gelişen infeksiyonları belirlemede faydalı olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan cerrahi sonrası septik şok vakalarında prokalsitoninin tanı koydurucu değil, prognostik faktör olarak katkıda bulunduğu saptanmıştır[65-67]. Ayrıca, prokalsitonin düzeylerinin transplantasyon sonrası akut rejeksiyon veya immünsüpresif tedaviden etkilenmediği görülmüştür. Bazı kalp, renal ve karaciğer transplant alıcılarında prokalsitonin düzeyi artmış bulunmuştur [10]. Kawasaki hastalığında prokalsitonin düzeyinin hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu ve infektif endokarditten şüphelenilen hastalarda tanıya katkısı olduğu belirtilmiştir [68,69].

Prokalsitoninin, spesifik olmamakla beraber diğer parametrelere göre hastalıkların klinik ve laboratuvar tanılarını değerlendirmede yardımcı olduğu görülmüştür.
Literatür verilerine göre yüksek sensitiviteye ve spesifisiteye sahip olduğu saptanmıştır. Bu özellik prokalsitoninin klinikte viral-bakteriyel infeksiyon ayrımında, infeksiyonların ağır-hafif ayrımında, şok, bakteremi gibi ciddi infeksiyonların ayrımında yardımcı olabilecek bir test olduğunu göstermiştir. Prokalsitoninin ayrıca kısa sürede ateşli durumlarda altı-sekiz saat gibi erken yükselmesi ve antibiyotik tedavisiyle düzeyinin kısa sürede düşmesi gibi ek avantajları da bulunmaktadır. Ancak literatürde infeksiyonun erken tanısı ile ilgili yapılan çalışmalarda en önemli karşılaşılan sorun değişik "cut-of" değerleri ve çalışma gruplarındaki yapısal farklılıklardır.
Prokalsitonin testlerinin bir dezavantajı ise, diğer markırlara göre daha pahalı bir test olmasıdır. Ancak maliyet-etkinlik çalışmaları henüz yapılmamıştır. Prokalsitonin klinikteki esas yerini belirlemek için multidisipliner çok-merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

C-Reaktif Protein (CRP)

İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumunda S.pneumoniae'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna CRP adını vermişlerdir (7,8). Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir. Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda ve gün içerisinde değişiklik göstermeden bulunur. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal değerinin1000 katına kadar yükselebilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner. Serum seviyesi laboratuarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetten, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi önemli özellikleridir.
Özel metotlarla ölçülebilen yüksek hassasiyete sahip (hs-CRP) bir CRP türevi de klinikte kullanılmaktadır. Hs-CRP genellikle koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığından şüphelenilen durumlarda kullanılmaktadır. Yüksek hs-CRP klasik risk faktörlerine ek bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (13).

Nötröfil ve makrofaj gibi inflamatuar hücreler tarafından strese cevap olarak sitokinler salınır. Özellikle interlökin -6, interlökin -1 ve Tümör nekrozis faktör-α hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler (14). CRP proinflamatuar ve antinflamatuar etkiye sahiptir. Proinflamatuar etkileri kompleman sisteminin aktivasyonu, doku faktörü ve inflamatuar sitokinlerin monositlerden indüksiyonunu sağlarken, en önemli rolu antiinflamatuar etkisidir. Kalsiyum varlığında fosfokolin parçalarına bağlanabilir.Fosfokolin mikrobiyal polisakkaritlerde bulunduğundan konak savunmasına, nekrotik ve apopitotik hücrelerin temizlenmesine imkân sağlar. Klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, enfeksiyonların tedaviye cevabını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır. 100 mg/L'nin üzerinde bir değer % 88 oranında bakteriyel bir enfeksiyonu düşündürür (18). 10-50 mg/L arasında hem bakteriyel ve hem de Adenovirus, sitomegalovirus, kabakulak ve bazı organ tutulumu yapan virüslerde yüksek olabilir. Viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlara oranla daha düşük bulunmaktadır. Bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonun ilk saatlerinde CRP normal olabilir. Şüpheli durumlarda seri ölçümler yapılmalıdır. CRP enfeksiyonun belirlenmesinde ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir. Ayrıca serum CRP'nin nonenfeksiyöz hastalıkların patogenezinde de etkili olabileceği değişik çalışmalarla incelenmiştir.

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI (ESH)

Eritrositlerin dansitesi plazmaya göre daha yüksek olduğundan, kanın standart bir tüp içinde bekletilmesi durumunda, yerçekimi etkisiyle eritrositler tüpün alt kısmına doğru inerken, plazma ise üst kısma doğru yükselir. Eritrositlerin yüzeyi negatif yüklü (zetapotansiyel) olduğundan, komşu hücreler birbirini iter ve normal koşullarda, aralarındaki boşluk belirli bir seviyenin altına inmez. Proteinler eritrosit yüzeyine bağlanarak zeta potansiyeli düşürdüğünden, plazma protein konsantrasyonu ve plazmadaki bazı proteinlerin miktarları sedimentasyon hızını etkiler. Özellikle fibrinojen gibi fibriler proteinlerin ve pentamerik bir protein olan IgM'nin ESH'ı artırıcı etkisi daha belirgindir.

Akut faz reaktanlarının konsantrasyonunda artışa sebep olan akut iltihabi reaksiyonların yanı sıra, immünglobulinlerde poliklonal artışa sebep olan kronik iltihabi hastalıklar ve monoklonal artışa yol açan gammopatiler ESH'ı belirgin derecede artırır.

Akut bir iltihabi reaksiyon sırasında alfa globulinlerin, akut faz reaktanlarının ve fibrinojenin konsantrasyonu artar. Ancak bu proteinlerin artışı zaman gerektirdiğinden, ESH'ın artmaya başlaması için genellikle en azından 24 saat gerekir. Aynı durum, iyileşme süreci için de gereklidir. İltihabi cevabın tamamlanmasından sonra ESH'ın yarıya inme süresi 96-144 saat arasında değiştiği bildirilmektedir.

ESH'ı yükselten ve azaltan durumlar tablo halinde sunulmuştur. Klinik uygulamada ESH en çok iltihabi proseslerin araştırılması ve izlenmesi amacıyla kullanılır. Bu grup hastalıklarda sonucu, plazma fibrinojen ve akut faz reaktanlarının konsantrasyonu belirler. Plazma fibrinojen konsantrasyonunda artışa sebep olan, diğer hastalıklarda ve klinik durumlarda ESH artar. Gebelik, diabetes mellitus, son safha böbrek yetmezliği, bazı kalp hastalıkları ve malinitelerde de plazma fibrinojen konsantrasyonunda artışa sebep olarak ESH yüksek bulunur. Ancak ESH yüksekliği, hiçbir zaman belirli bir hastalık için spesifik ve tanı koydurucu bir parametre olarak kullanılamaz.

ESH, pek çok enflamatuvar hastalıkta yükseldiği halde bu testin teşhis kriteri olarak kullanıldığı iki hastalık vardır. Bunlar polymiyalgia rheumatica ve temporal arterit'tir. Hastaların %90'ında sonuç 50 mm/saat'ten yüksek bulunduğundan, normal sınırlar içindeki bir sonuç, bu hastalıkların bulunma olasılığını çok düşük bir seviyeye indirir. Aktivasyon dönemindeki romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus hastalarının da yalnızca %5 kadarında referans aralık sınırları içinde bir sonuç elde edilebileceği bildirilmektedir.

ESH, bazı onkolojik hastalıklarda teşhise ve prognozun tahminine yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir. Hodgkin hastalarının %50 kadarında teşhis konulduğu sırada ESH'ın yüksek bulunduğu bildirilmektedir.

Hodgkin hastalığı, gastrik karsinoma, renal hücreli karsinoma, kronik lenfositik lösemi, meme kanseri, kolorektal kanserler ve prostat kanserlerinde ESH ile prognoz arasında bir korelasyon bulunduğu bildirilmektedir. Yeterince spesifik olmamakla birlikte, solid tümörlü hastalarda ESH'ın saatte 100 mm'den yüksek olmasının metastaz olasılığını destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebileceğini ileri sürenler vardır. Bazı araştırmalar, özellikle kemoterapi sonrasında ESH'ın yüksek kalmasının veya tedavi sonrasındaki 6 ay içinde normal seviyeye inmemesinin erken relaps olasılığını düşündüren bir bulgu olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte Hodgkin hastalığının teşhisinde ve relapsın erkenden belirlenmesinde tek başına yeterli bir parametre olamayacağının vurgulanması gerekmektedir.

Anemilerde hematokritin düşüklüğü, plazmanın üste doğru hareketini hızlandırarak kırmızı kan hücrelerinin daha çabuk bir şekilde çökmesini sağlar.Makrositozda yüzey/hacim oranı daha düşük olduğundan, eritrositlerin çöküşü daha süratli bir şekilde gerçekleşir.

Eritrositlerin şeklini bozan orak hücreli anemide, sferositoz, akantositoz ve mikrositoza sebep olan durumlarda ESH yavaşlar. Polisitemilerde, lökosit sayısında aşırı derecede artışa sebep olan kronik lenfositik lösemide hücre yoğunluğundaki artış, ESH'ı azaltıcı bir etki meydana getirir. Özellikle dissemine intravasküler koagülasyon ve masif hepatik nekrozda görülen hipofibrinojenemide, disproteinemiye bağlı hipogammaglobulinemide de, ESH düşük bulunur.

ESH kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek bulunur. Yaşın ilerlemesiyle birlikte de yükselir. Yaş ve cinsiyet faktörü dikkate alınarak şahıs için normal aralığın üst sınırının belirlenebileceği bildirilmektedir.

$$\text{Erkeklerde ESH} = \frac{\text{Yaş (yıl)}}{2} \qquad \text{Kadınlarda ESH} = \frac{\text{yaş (yıl)} + 10}{2}$$

Yeni doğan döneminde ESH 1-2 mm/saat civarında olduğu, 8. günde 4 mm/saat'e, 14. günde ise 17 mm/saate kadar olan değerlerin normal kabul edilebileceği bildirilmektedir.

Tablo 2. Eritrosit sedimentasyon hızını artıran ve azaltan başlıca faktörler

Sedimentasyon hızını artıran faktörler	**Sedimentasyon hızını azaltan faktörler**
Fibrinojeni ve diğer akut faz reaktanlarını yükselten durumlar *Enfeksiyonlar* *İltihap (kollajen doku hast.) Maliniteler* *Gebelik* *Kalp yetmezliği* *Son safha böbrek hastalığı* İleri yaş Anemi Eritrosit anormallikleri *Makrositoz* Teknik faktörler *Dilüsyonel problemler* *Ortam sıcaklığının yüksekliği Tüpün eğik tutulması*	Aşırı lökositoz Polisitemi Eritrosit anormallikleri *Sferositoz Akantositoz Mikrositoz* Protein anormallikleri *Hipofibrinojenemi Hipogammaglobulinemi* *Disproteinemiler (hiperviskozite)* Teknik Faktörler *Dilüsyonel problem* *Numunenin yeterince karışmaması Numune içinde pıhtı oluşması* *Test tezgahında vibrasyon*

Renal Kortikal Sintigrafi (Tc-99m DMSA Sintigrafisi)

Tc-99m dimerkaptosüksinik asit (DMSA) mükemmel bir renal kortikal görüntüleme ajanıdır. APN tanısında enfeksiyonu lokalize etmede altın standart yöntemdir.APN'de DMSA sintigrafisinde defekt görülmesinin başlıca iki nedeni bulunmaktadır:

1. Fokal iskemi: Bu alanda granülositlerin arterioller ve kapillerlerde oklüzyona neden olması buna bağlı intrarenal kan akımının azalmasıdır.

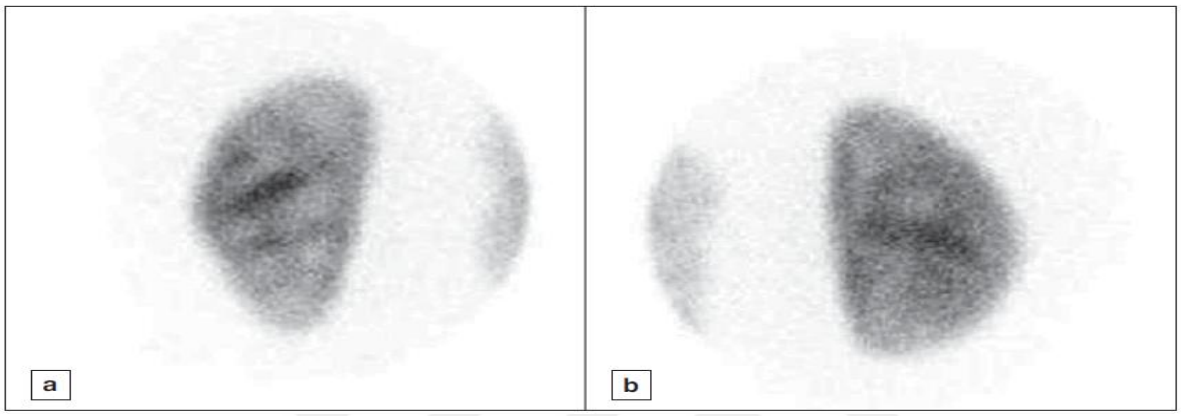
2. Nefrotoksik etki: Proksimal tübül hücre membranında granülositlerin fagositozu sonucu süperoksitler, lizozomlar açığa çıkmakta ve sonuçta süperoksit oksijen radikallerinin etkisi ile proksimal tübül hücre harabiyetinin oluşmasıdır.

DMSA sintigrafisi APN'de hem tanıda hem de prognozu belirlemede önemlidir: Reflü ile birlikte veya reflü olmaksızın APN'de DMSA sintigrafisi normal ise renal skar gelişme riski bulunmamaktadır. Böbrek orta derecede etkilenmiş ise enfeksiyon sonrası renal skar gelişme riski orta derecededir. Reflü ile birlikte belirgin inflamasyonun görülmesi ileride skar olma olasılığını oldukça artırmaktadır.
DMSA sintigrafisinde yaklaşık olarak verilen dozun %40'ı renal distal tübül hücrelerinde birikir ve renal korteksin mükemmel görüntülenmesini sağlar.(9) Tavsiye edilen ortalama erişkin dozu 2.7-3 mCi (100-111MBq), minimum doz ise 0.4-0.5 mCi (14.8-18.5 MBq)'dir. Çocuklarda doz kilo veya vücut yüzey alanına göre hesaplanır. Görüntüleme enjeksiyondan 2-3 saat sonra başlar. İleri hidronefrozda toplayıcı sistemde biriken radyofarmasötiğin çalışmayı etkilememesi için daha geç görüntüleme (4-24 saat) yapılabilir veya diüretik enjeksiyonu ek katkı sağlayabilir. Görüntüleme posterior ve posterior oblik pozisyonda yapılır.Normal DMSA çalışmasında kortekste homojen DMSA tutulumu izlenir. Toplayıcı sistem bölgelerinde tutulum oranı kortekse oranla daha düşüktür . Sol böbrek üst polü bazen dalak basısına bağlı heterojen tutulum gösterebilir.
Ayrıca Bertini kolonları diğer bir heterojen tutulum nedenidir.Diferansiyel böbrek fonksiyonu normal lokalizasyondaki böbreklerde posterior pozisyondan aritmetik ortalama ile her bir böbrek için hesaplanır. Normal dışı lokalizasyonlu (ektopik) böbreklerde her bir böbreğin farklı derinlikleri nedeni ile diferansiyel fonksiyon hesabı için geometrik ortalama kullanılır.
DMSA sintigrafisi APN'nin erken dönem tanısında önemli olduğu kadar, renal kortikal skarı belirleme açısından da önemli görüntüleme yöntemidir.(9) ÜSE sonrasında kronik renal hasarı belirlemede en erken yapılabileceği dönem enfeksiyon sonrası 3. aydır. Ancak literatürde renal skarı belirlemede uygun sürenin 6 ay hatta 12 ay olduğu gösteren çalışmalarda mevcuttur.
APN ve kronik renal kortikal skarın tanısında DMSA çalışmasının doğruluğu domuz modelinde saptanmıştır. Domuzlarda yapılan deneysel çalışmada piyelonefrit B ve C tip olarak tanımlanmıştır. Buna göre B tip piyelonefrit renal konturların sağlam kaldığı fokal hipoaktiviteler , C tip piyelonefrit ise renal konturun da ortadan kalktığı fokal komplet "fotonlucent" alanlar olarak belirtilmektedir. B tipi lezyonların %88'i tedavi ile gerilerken, C tipi lezyonların %93'ünde lezyon bölgesi skar dokusu olarak kalmıştır.
APN'de erken dönemde DMSA sintigrafisi yapılmasının bazı avantajları vardır:
- Klinik semptom ve bulgular ile idrar tetkikleri belirsiz olduğunda tanı koyma kolaylaşır.
- Prognozu belirlemede önemlidir.

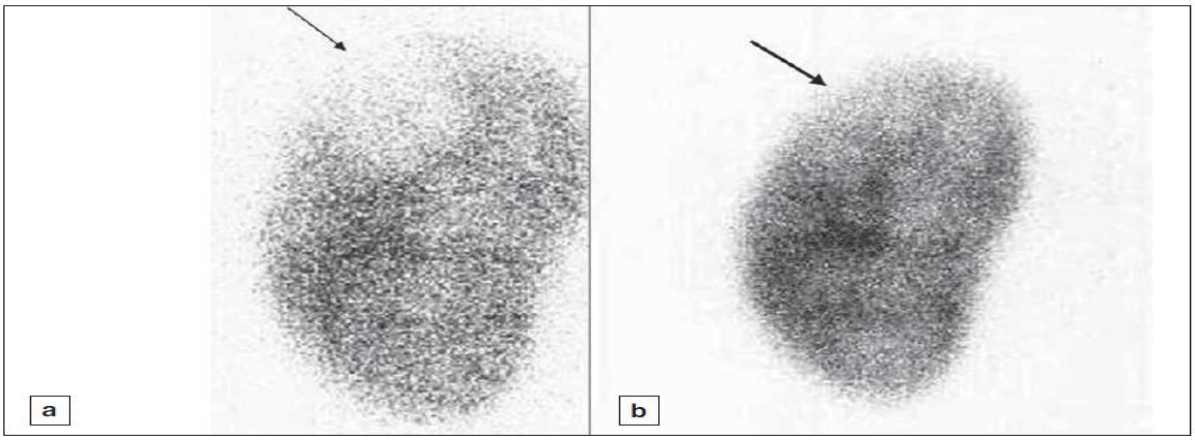
- Reflü varlığında ve ileri derecede etkilenen böbreğin acil tedavisi ve sonraki takibi düzenlenir.

- Erken dönemde tedaviye başlanır. Antibiyotik tedavisine başlama gecikirse skar gelişme riski artar. Ayrıca intravenöz antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesinde de DMSA sintigrafisi önemlidir.

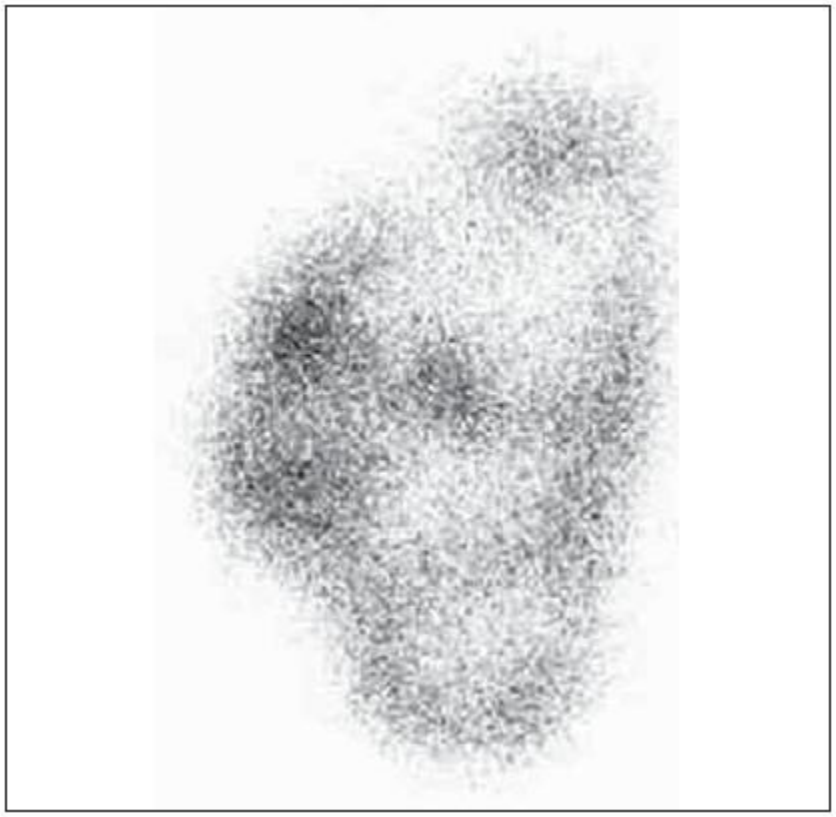
APN'in klinik bulguları olan herhangi bir yaştaki çocukların yaklaşık %10'da idrar kültür bulguları belirsiz veya negatiftir.(8, 22) Bu olgularda DMSA sintigrafisi tanıyı doğrulamada ve uygun tedaviyi düzenlemede yararlıdır.



Şekil 10. 2 yaşında kız.Tekrarlayan üriner sistem enfeksyonları nedeni ile DMSA renal kortikal sintigrafi yapıldı.Her iki böbrek korteksinde homojen aktivite tutulumu izlenmekte.a.Posterior görüntüde sol böbrek, b.Posterior görüntüde sağ böbrek.(Hodson CJ: The radiologic diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med 1959; 52: 669-672)



Şekil 11.9 yaşında kız.Posterior görüntülerde sol böbrek.Hastalığın akut fazında DMSA renal kortikal sintigrafide sol böbrek üst pol lateral kesimde belirgin hipoaktivite (ok) görülmekte (a).ÜSE'den 3 ay sonra yapılan kontrol DMSA renal sintigrafide bu alanın belirgin düzelme (ok) gösterdiği izlenmekte (b). (Hodson CJ: The radiologic diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med 1959; 52: 669-672)



Şekil 12.3,5 yaşında kız.Akut dönemde DMSA renal sintigrafide sol böbrekte multiple defektler gözlenmekte.(Hodson CJ: The radiologic diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med 1959; 52: 669-672)

Literatürde DMSA sintigrafisi ile APN saptanan olgularda VUR tanısı %24-39 arasında belirtilmektedir. Buna karşın VUR'lu çocukların %53'de üst üriner sistemi içeren ÜSE gözlenmemiştir.

ÜSE'li çocuklarda VUR'un gösterilmesinin önemi uzun dönem takipte profilaktik antibiyotik tedavisinin başlanması,reflünün derecesinin tespiti ve cerrahi olarak reflü tedavisinin erken dönemde gerekli olup olmadığıdır (26-29).Çünkü VUR gecikmiş olgularda son dönem böbrek yetmezliği, HT ve kız çocuklarda gebelikte komplikasyonlara neden olabilmektedir. Mesane içi basıncı böbreklerden dahayüksek olduğu için VUR'da böbrekler yüksek basınca maruz kalırlar. Bu alışılmadık durum renal parankimde kalıcı hasara neden olur.
VUR, piyelonefrit ve renal parankimal hasara veya renal skara neden olmaktadır. Renal skar gelişimine steril reflünün de neden olabilmesine rağmen birçok çalışma skar varlığının ÜSE'nin bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir. DMSA sintigrafisi VUR'lu çocuklarda renal hasarı belirlemede seçilecek en iyi yöntemdir.
Yapılan çalışmalar renal skarın gösterilmesinde ürografiden daha duyarlı bir yöntem olduğunu göstermiştir. Reflüsü olan çocuklarda kronik böbrek hastalığı gelişme riski ürografi ile 2,4 kat daha fazla bulunmasına rağmen DMSA kullanıldığında 3,7 kat daha fazla tespit edilmiştir.

ÜSE geçiren ve VUR'u olan çocuklar arasında %30-40'da büyüme ile kendiliğinden düzelme gözlenmektedir. Chand ve arkadaşları yaptıkları çalışmada VSUG ile hastaların %24'de reflü saptamışlar ve bu olguların %8'inde derece IV ve V reflü mevcut olduğunu göstermişlerdir. Düşük dereceli VUR'ların (derece I, II ve III) her yıl için kendiliğinden düzelme oranını %13 olarak bildirmişlerdir.VUR'un derecesi ile renal kortikal skar insidansı arasında korelasyon hala tartışmalıdır. Ancak düşük dereceli VUR'da APN sonrası, renal skar veya piyelonefrit ya da ÜSE insidansının yükselmediği gösterilmiştir.

Farnsworth ve arkadaşları 1 yaşından küçük 113 çocukta renal skar riskini araştırmışlardır. Bu çalışmada yüksek derece reflüsü olan çocuklarda DMSA çalışmasında renal kortikal skar insidansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşın daha yüksek dereceli VUR ile karşılaştırıldığında düşük dereceli reflüye sahip olgularda DMSA kortikal sintigrafide istatistiksel olarak anlamlı renal kortikal patoloji saptanmamıştır.

Stockland ve arkadaşları da 2 yaşın altında ÜSE olan 303 çocukta yaptıkları çalışmada, yüksek derecede VUR olan, dilate sisteme sahip olgularda DMSA sintigrafisinde istatistiksel olarak anlamlı renal hasar riskinin arttığını göstermişlerdir.

Hansson ve arkadaşları ilk kez ÜSE geçiren 2 yaş altındaki çocukların %51'de 3 ay içinde DMSA sintigrafisinde patolojik bulgu saptamışlardır. Başlangıç DMSA çalışması normal, derece III VUR'a sahip dilate sistem olmayan çocuklarda 1-2 yıl takipte DMSA sintigrafisinde skar görülmemiştir.DMSA sintigrafisinde patoloji saptanan olgularda VUR'un gösterilmesi önemlidir. *"International Reflux Study in Children"* nın Avrupa kolunun yaptığı çalışmada daha küçük yaşlarda skar olma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu grup renal skar oranını 2 yaş altındaki çocuklarda %19,8, 2-4 yaş arasında %9,8 ve 5 yaşından büyük çocuklarda %4,6 olarak belirtmiştir.VUR'u olan çocuklarda ilk 3 yaşta DMSA sintigrafisinde renal skar tespit edilmez ise sonrasında skar olma olasılığı 1/40 oranına düşmekte olup 4. yaşta bu risk oldukça azalıp sıfıra yaklaşmaktadır.

Sonuç olarak,VUR ile renal skar arasındaki ilişki basit değildir. Renal hasar reflü yokluğunda bile gelişebilmekte, buna karşın yüksek derece VUR'da renal kortikal skar görülmeyebilmektedir.Önemli olan doğru tanıyı gecikmeden koyabilmek ve uygun olan tedavi ve takip ile renal skar gelişme olasılığını en düşük düzeye indirebilmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakiültesi Cebeci Çocuk Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde akut pyelonefrit tanısıyla yatarak tedavi görmüş 30 hasta ve Çocuk Üroloji Polikliniği'nde idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla izlenen 30 ,ayrıca rutin takip için Çocuk Üroloji Polikliniği'ne gelen 30 hasta olmakla toplam 90 hasta ile prospektiv olarak yapılmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri şöyle belirlendi:

1) 0- 5 yaş arası hastalar,

2) En az iki kez ateş, kusma, karın ağrısı, dizüri, pollakiüri, kostavertebral açı hassasiyeti gibi üriner sisteme ait bulgular ve akut faz reaktanları yüksekliği ile seyreden akut pyelonefrit tespit edilen hastalar,

3) İdrar kültür tetkiklerinde en az iki kez üreme tespit edilen hastalar,

4) Öyküsünde doğuştan ve edinsel renal patoloji (nörojen mesane, glomerülonefrit, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, polikistik böbrek hastalığı, renal agenezi) olmayan hastalar

Seçilen hastaların dosyalarında üriner sistemi ve diğer sistemleri ilgilendiren şikayetleri ayrıntılı olarak değerlendirildi, ilk üriner sistem enfeksiyonu saptanma yaşı, eşlik eden hastalıklarlar ve fizik muayene bulguları belirlendi.

Hastalardan idrar örneği almak için hastanın yaş ve uyumu gözönünde bulundurularak şu yöntemler kullanılmıştı:

Yenidoğan döneminde; idrar torbası,
5 yaşına kadar olan çocuklarda; orta akım idrarı,

Kliniğimizde yapılan rutin uygulamayla yenidoğan ve küçük çocuklarda önce povidon iyot ile cilt temizliği ve ardından idrar örneği alınmıştır. Hastalardan alınan örneğin bir kısmı kültür ekimi için laboratuara gönderilmiş, bir kısmı tam idrar tahlili için ayrılmıştı.

1)Akut pyelonefrit grubunda:

- İlk tanı anında,tanıdan 3 ay sonra ve 6 ay sonra kanda sedim,C-reaktiv protein,prokalsitonin ve tam kan bakıldı.İlk tanı anında Böbrek Kortikal Sintigrafisi (Tc-99m DMSA Sintigrafisi)

yapıldı ve tanıdan 6 ay sonra geç dönemde oluşabilecek böbrek hasarının teşhisi için Böbrek Kortikal Sintigrafisi (Tc-99m DMSA Sintigrafisi) tekrarlandı.

2)İdrar yolu enfeksiyonu geçirmiş gruba:

-Bu grupta idrar yolu enfeksiyonunun ilk tanısı zamanı,tanıdan 3 ay sonra ve 6 ay sonra kanda sedim, C-reaktiv protein,prokalsitonin ve tam kan rutin bakıldı.

3)Sağlıklı kontrol grubunda:

-Bu grupta ise rutin kontrol için gelen gönüllü sağlıklı bireylerden ilk kontrol zamanı,kontrolden 3 ay sonra ve 6 ay sonra kanda sedim, C-reaktiv protein,prokalsitonin ve tam kan rutin bakıldı.

Amaç: Prokalsitonin yüksekliğinin akut pyelonefrit geçirmiş çocuklarda Böbrek Kortikal Sintigrafisine gerek kalmadan böbrekte pyelonefrite bağlı oluşabilecek erken böbrek hasarının teşhisi ve geç dönemde oluşabilecek geridönüşümsüz böbrek hasarının önlenmesi amaçlanmaktadır.

Beklenen Tıbbi Yarar: Henüz kanıtlanmamış olsa da akut pyelonefrit geçirmiş çocuklarda kanda yüksek prokalsitoninin değerlerinin böbrekte gelişen erken hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Prokalsitoninin kandakı değerine göre Böbrek Kortikal Sintigrafisine gerek kalmadan böbrekte gelişen erken hasarın belirlenmesine ve buna uygun gerekli tedavi planı yapılmasına bu çalışmanın yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Yapılan bu işlem akut pyelonefrit tedavisi sırasında ek bir girişime neden olmayıp yapılması gereken bir işlemdir.Bu işlem dünya genelinde kabul görmüş ve sık uygulanan işlemdir.

Her defasında tam kan ve sedim bakılması için 2 ml,c-reaktiv protein ve prokalsitonin bakılması için 5 ml kan alındı.

İstatistiksel İncelemeler

Verilerin analizi için SPSS 11.5 programı kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veya çok fazla uç değerlerin olduğu verilerde medyan, minimum maksimum değerleri; diğer verilerde ise ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımları (%) hesaplanmıştır. bağımsız ikiden fazla grup olduğu durumda parametrik koşulları sağlayıp sağlamamasına göre ortalamalar arası fark ve anlamlılığa bakmak için One Way ANOVA ve/veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Duyarlılık, seçicilik ve kesim noktası(cut-off) belirlemk için ROC analizi kullanılmıştır. İki kategorik veri arasındaki ilişkiyi incelemek için ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak ise <0,05 alınmıştır.

BULGULAR

Tüm olgular 3 gruba ayrıldı.Her gruba 30 hasta dahil edildi. Akut pyelonefrit grubunda lk tanı anında,tanıdan 3 ay sonra ve 6 ay sonra kanda sedim,C-reaktiv protein,prokalsitonin ve tam kan bakıldı.İlk tanı anında Böbrek Kortikal Sintigrafisi (Tc-99m DMSA Sintigrafisi) yapıldı ve tanıdan 6 ay sonra geç dönemde oluşabilecek böbrek hasarının teşhisi için Böbrek Kortikal Sintigrafisi (Tc-99m DMSA Sintigrafisi) tekrarlandı.

İdrar yolu enfeksiyonu geçirmiş grupta idrar yolu enfeksiyonunun ilk tanısı zamanı,tanıdan 3 ay sonra ve 6 ay sonra kanda sedim, C-reaktiv protein,prokalsitonin ve tam kan rutin bakıldı.

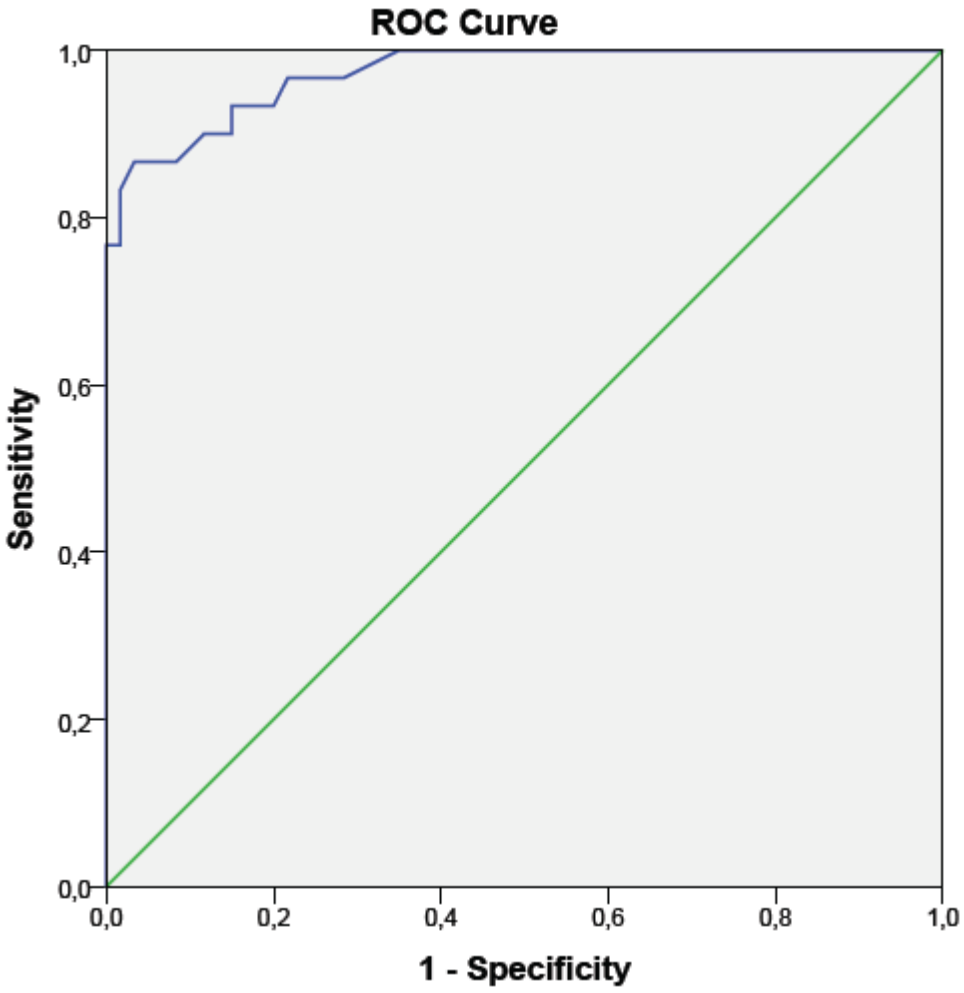
Sağlıklı kontrol grubunda ise rutin kontrol için gelen gönüllü sağlıklı çocuklarda ilk kontrol zamanı,kontrolden 3 ay sonra ve 6 ay sonra kanda sedim, C-reaktiv protein,prokalsitonin ve tam kan rutin bakıldı.

Vaka işleme özetine göre 30 hastada pozitiv,60 hastada ise negativ sonuçlar bulundu.

Test sonucu değişkenlerinin analizi sonucu bulunan değerler pozitiv gerçek için güçlü kanıtlar gösteriyor.

APN grubuna baktığımızda cutoff değer 0.42 olarak bulundu.Değer altında kalan 0.972 oldu.

APN grubu için spesifite %96.7,sensifite ise %86.7 olarak olduğu görüldü.



Şekil 13. APN grubuna baktığımızda cutoff değer 0.42 olarak bulundu.Değer altında kalan 0.972 oldu. APN grubu için spesifite %96.7,sensifite ise %86.7 olarak olduğu görüldü.

grup

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	APN	30	33,3	33,3	33,3
	İYE	30	33,3	33,3	66,7
	Kontrol	30	33,3	33,3	100,0
	Total	90	100,0	100,0	

Tablo 3. Qrupların sıklık tablosu

cinsiyet

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	erkek	48	53,3	53,3	53,3
	kadın	42	46,7	46,7	100,0
	Total	90	100,0	100,0	

Tablo 4.Cinsiyet dağılımı

sag_bobrek

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	normal	8	8,9	26,7	26,7
	üst pol	9	10,0	30,0	56,7
	orta pol	8	8,9	26,7	83,3
	alt pol	5	5,6	16,7	100,0
	Total	30	33,3	100,0	
Missing	System	60	66,7		
Total		90	100,0		

Tablo5. Sağ böbrekte skarın lokalizasiyon sıklığı ve oranı

sol_bobrek

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	normal	8	8,9	26,7	26,7
	üst pol	8	8,9	26,7	53,3
	orta pol	8	8,9	26,7	80,0
	alt pol	6	6,7	20,0	100,0
	Total	30	33,3	100,0	
Missing	System	60	66,7		
Total		90	100,0		

Tablo 6. Sol böbrekte skarın lokalizasiyon sıklığı ve oranı

DMSA

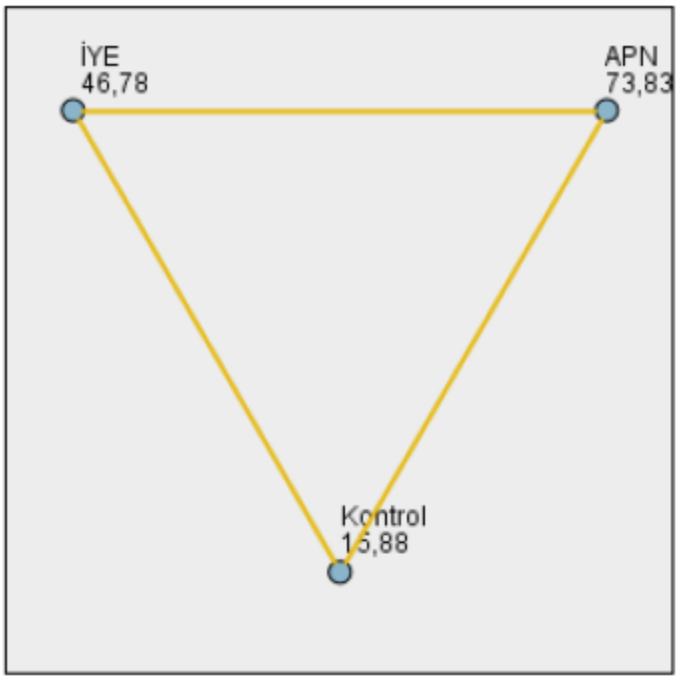
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	yok	30	33,3	100,0	100,0
Missing	System	60	66,7		
Total		90	100,0		

Tablo 7. DMSA sintigrafisi çekilen hastaların sıklığı ve oranı

skar

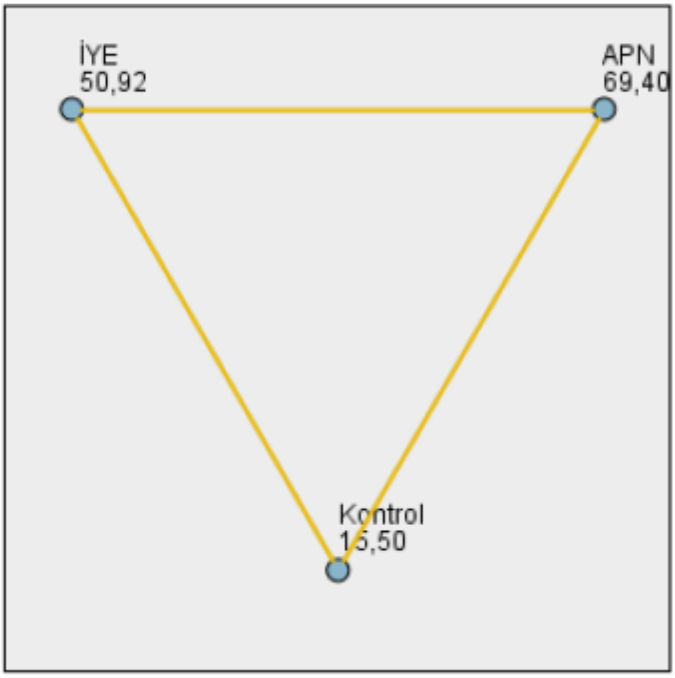
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	var	60	66,7	66,7	66,7
	yok	30	33,3	33,3	100,0
	Total	90	100,0	100,0	

Tablo 8. Skar görülme oranı ve sıklığı



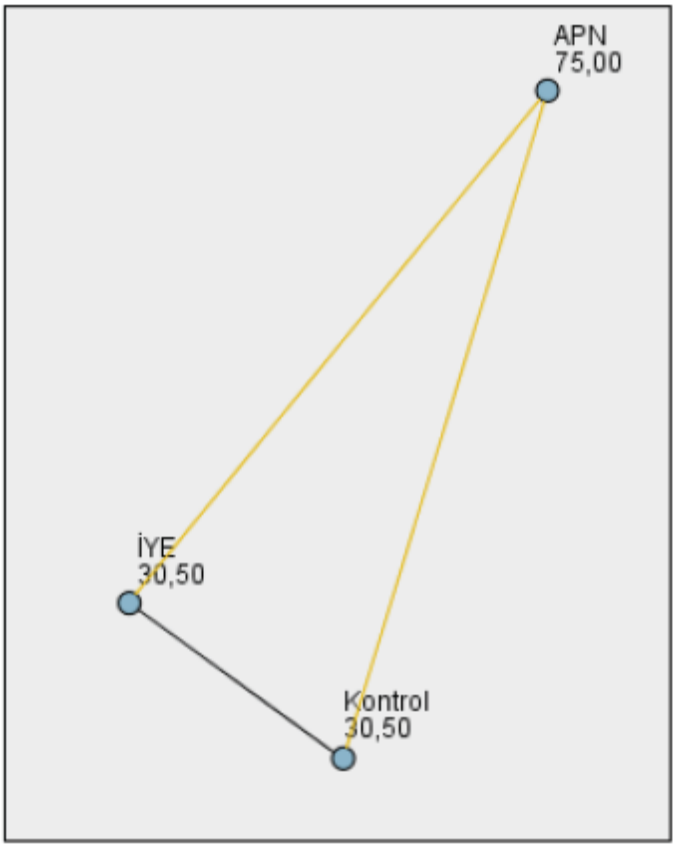
Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Kontrol-İYE	30,900	6,653	4,645	,000	,000
Kontrol-APN	57,950	6,653	8,711	,000	,000
İYE-APN	27,050	6,653	4,066	,000	,000

Şekil 14. İlk 7 gün görülen prokalsitoninin qruplar arasında karşılaştırılması



Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Kontrol-İYE	35,417	6,538	5,417	,000	,000
Kontrol-APN	53,897	6,594	8,173	,000	,000
İYE-APN	18,480	6,594	2,802	,005	,015

Şekil 15. 3.ay görülen prokalsitoninin qruplar arasında karşılaştırılması



Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
İYE-Kontrol	,000	5,542	,000	1,000	1,000
İYE-APN	44,500	5,589	7,961	,000	,000
Kontrol-APN	44,500	5,589	7,961	,000	,000

Şekil 16. 6.ay görülen prokalsitoninin qruplar arasında karşılaştırılması

TARTIŞMA

Vezikoüreteral reflü çocuklarda en sık rastlanılan ürolojik anomalidir ve doğal seyri fevkalede değişkendir. Hiçbir sekel bırakmadan kendiliğinden geçebileceği gibi VUR'un neden olduğu tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları sonucunda hastalarda gelişme geriliği, böbreklerde nedbeleşme, renal hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlarla da sonuçlanabilir

Klinik çalışmalarda üriner enfeksiyon, VUR ve skar ilişkisine işaret edilmektedir. ÜSE nedeni ile incelenen çocukların yaklaşık 1/3'ünde VUR saptanmaktadır, VUR'lu hastaların 1/3 ünde de renal skar mevcuttur (122).

Polito C. ve ark. ateşli üriner sistem enfeksiyonu sonrası gelişen kalıcı böbrek hasarlarının vezikoüreteral reflüyla yakında ilişkili olduğunu ileri sürmüş, 206 VUR'lu ve 77 VUR'suz çocuğun yer aldığı çalışmalarında renal hasarı VUR'lu grupta anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (123). Caione P ve ark. vezikoureteral reflüde renal skarı değerlendirdikleri çalışmada ortalama yaşı 4.26 yıl olan 197 VUR'lu çocuk incelenmiş, 282 VUR tespit edilen ünitede renal hasar %67, VUR tespit edilmeyen 112 ünitede %16 renal hasar bildirmişlerdir (124). Çocuklarda akut piyelonefrit sonrası renal skar oluşumunda VUR'un etkilerini araştıran diğer bir çalışmada ortalama yaşı 1.0 +/-1.6 yıl olan 48 ünilateral reflülü hastada USG ve DMSA piyelonefrit tanısından sonrak 3 gün içinde, VCUG ateş düşüp enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra yapılmıştır, ilk sintigrafide renal defekt görülenlere 6 ay sonra sintigrafi tekrarlanmıştır. İlk DMSA'da reflü olan 48 renal ünitenin %70.8'inde, reflü olmayan 48 ünitenin %27.1'inde renal defekt gösterilmiştir. 6 ay sonra reflü olan ünitelerin %47.9'unda, reflü olmayan ünitelerin %14.6'sında renal skar tespit edilmiştir. Sonuçta reflünün çocuklarda renal skar riskini arttırmakta olduğu gösterilmiş, ancak VUR derecesi ile skar arasında ilişki kurulmamıştır (125). Kuveytli çocuklarda akut piyelonefrit sonrası renal skar prevalansını araştıran çalışmada, DMSA sintigrafisinde APN'in patolojik bulguları olan 82 hastaya tedaviden 6 ay sonra DMSA tekrarlanmış, %38 renal skar tespit edilmiştir. Bütün çocuklara VCUG çekilmiş, çoğunluğu grade I-III olan %32 VUR bulunmuş ve VUR'lu olguların %50'sinde renal skar geliştiği saptanmıştır (126). Çalışmamızda 69 hastaya çekilen DMSA sintigrafisi ile 138 ureterorenal ünite değerlendirildi. 1. incelemede 25 ünitede (%18.1) patoloji saptanırken, 2. incelemede 11 ünitede (%8.0) patoloji saptandı. VUR'lü 28 ünitede skar görülme oranı %39.3 iken, VUR görülmeyen 110 ünitede skar görülmemişti.

Reflü tanısı için primer tanı yöntemi VCUG'tur. Ancak iyonizer radyasyon kullanılması, üretral kateterizasyon gibi girişimsel işlem içermesi nedeniyle USG ile reflüden şüphelenilmesi ve/veya tanı konulması üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Üner Ç. ve ark.'nın VUR'dan şüphelenmek için USG bulgularının güvenilirliğini saptamayı amaçladıkları çalışmada, 360 üreteroneal ünitede USG ve VCUG sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonografik olarak şüpheli reflü bulgularına sahip 101 ünitenin 45'inde VCUG ile VUR izlenirken, 56'sında VUR saptanmamıştır. Sonografik olarak normal bulgulara sahip 259 ünitede ise VCUG ile 75'inde (%59) grade III ve üzeri derecelerde reflü bulunmuştur.

Sonuçta üriner sistemin USG incelenmesi ile şüpheli ve/veya normal USG bulgularının reflü varlığını ekarte etmek ya da desteklemek açısından yeterli olmadığı görüşüne varılmıştır (127). Çalışmamızda da USG ile normal saptanmış 112 ünitenin 20'sinde (%17.9) VUR saptanmıştır, USG'de patoloji bulunan ve patoloji bulunmayan hastalarda VUR görülme sıklığında olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tc-99m DMSA sintigrafisi renal kortikal hasar saptanmasında ve renal parankimin incelenmesinde seçilecek görüntüleme yöntemidir. Çocuklarda ÜSE'larında DMSA sintigrafisi uygulanmasının endikasyonlarının belirlenmesi amacıyla Celal Bayar Üniversitesi Nükleer Tıp Ana bilim dalında renal skar açısından risk altında olan tekrarlayan ÜSE'lu 25 çocuğa DMSA sintigrafi, 15 hastaya İVP ve USG uygulanmıştır. %48 oranında renal skar

saptanmış, skar açısından risk altında olan böbreklerin değerlendirilmesinde sintigrafisinin en geçerli yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (128).
Çocuklarda skar gelişimine etki eden risk faktörlerini araştırmak üzere Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında VUR'lu yaş ortalaması 4.7 yıl olan 34 kız ve 27 erkek çocuk retrospektif olarak araştırılmıştır. %49.2' sinde unilateral, %50.8'inde bilateral olan hastalarda DMSA ile %55,7 skar saptanmıştır, renal skar riskini 5 yaş altı çocuklarda ve grade IV, V reflü olanlarda anlamlı yüksek bulmuşlardır (129).
İsviçre'de yapılan bir çalışmada ÜSE, VUR ve renal skar ilişkileri değerlendirilmiş, 2 yaş altında kültürle kanıtlanmış ÜSE geçirmiş 163 erkek çocuğun 36 sında (%22) ,144 kız çocuktan 44'ünde (%31) reflü bulunmuş,ÜSE'den 1 yıl sonra yapılan DMSA ile %26 renal skar tespir edilmiştir. Kız ve erkeklerde cinsiyet farkı olmaksızın, grade II ve üstü VUR'da renal hasar riski artkın bulunmuştur (130).
ÜSE'li çocuklarda DMSA sintigrafisi ile renal lezyonların ve bunların VUR'la ilişkilerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, ortalama yaşı 11 ay olan 230 hastada VCUG ve USE'den 6 ay sonra DMSA yapılmıştır. %23'ünde skar saptanmış, VUR'lu hastaların %27'sinde, VUR'u olmayanların%8'inde skar görülmüştür. ÜSE'nın neden olduğu renal skarlaşma çoğu vakada VUR'la ilgili bulunmuşken, bazılarında enfeksiyonun kendisi skara neden olmuştur. VUR'lu hastaların hepsinde renal hasar gelişmediği gibi VUR varlığı her zaman renal lezyonlara yatkınlık yaratmamaktadır. Bu nedenle VCUG'nin VUR tanısında yararlı olduğu, ancak çocuklardaki ÜSE'lerin değerlendirilmesinde DMSA çekilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (131).
Çocuklardaki ÜSE'larında VUR ve renal skar ilişkisi, VUR ve renal skarlaşmada cinsiyet, yaş ilişkilerinin araştırıldığı çalışmada, ÜSE'li 91 hastada DMSA sintigrafisi, 85 hastada VCUG yapılmıştır. Erkek/kız oranı 1.16/1, ortalama yaşı 4.33 yıl olan hastaların %57.1'inde anormal DMSA bulguları bildirilmiştir. Sağ ve sol taraf VCUG, DMSA sonuçlarıyla yaş ve cinsiyet farkı bulunamamış, anormal sağ ve sol böbrek DMSA sonuçlarıyla VUR'un ağırlığı arasında ilişki kurulmuştu, yazarlar tekrarlayan ÜSE'u ve/veya VUR'u olan hastalarda, yaş ve cinsiyet farkı gözetmeden renal skarlaşmayı ve gelecek komplikasyonlar tespit edebilmek için mutlaka DMSA yapılmasını önermektedir (132).
Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında vezikoüreteral reflü varlığı renal skar oluşumunda etkili olan önemli bir faktördür. Renal skarla ilgili risk faktörlerinin iyi tanımlanması, tetkiklerde bir sonraki adımın belirlenmesinde önemli bir rol oynayacaktır.

PCT 1998'den beri APN için markır olarak kullanılmaktadır.Fakat,çocuklarda rapor edilen diagnostik değerler dünya genelinde değişmektedir.Mantadakis ve ark.tarafından yapılan ve 2009 yılında yayımlanan bir metaanalizde bazı eksiklikler vardır ve onların sonuçları veri analizi doğruluğunu etkilemiş olabilir (133).Öncelikle,yalnız PCT cuttoff değerini 0,5-0,6 ng/mL olarak kullanan 10 çalışmada tahmini toplanmış istatisitik verilere bakıldığında bariz farklılık olduğu görülmüştür.İkincisi,bu çalışmaya dahil edilen makalelerden alınan verilerde hatalar saptanmıştır.

2013 yılında yapılan diğer bir metaanalizde Leroy ve ark.tarafından Ocak 1993-Eylül 2011 tarihleri arasında yapılan çalışmanın sonucuna göre PCT APN ve İYE için bir prediktif değer ola bileceği söylenmiştir (134). Serum PCT'nin diagnostik değeri düşük bulunmuş:Toplam sensivite ve spesifite sırasıyla 0.71 (%95 0,67-0.74) ve 0.72 (%95 0.67-0.76) cutoff değerler ise 0.5 ng/mL,0.65 ng/mL ve cutoff değer 1.0 ng/mL oldukta ise 0.87 (%95 0.83-0.90).
Bazı yayınlarda mevcut altın standart yöntem olan DMSA renal sintigrafi yapılmamıştır.
Eylül 2011-Eylül 2014 tarihleri arasında en azı altı ek yayında pediatrik İYE ve PCT uygunluğu değerlendirilmiştir.

H.Zhang ve ark.tarafından yapılan metaanalizde 1482 İYE olan pediatrik hasta değerlendirilmiş ve iki cutoff değere bakımış: 0.5 veya 1.0 ng/mL (135).Alt grup analizlerine göre DMSA zamanlamasının farklı olması çalışmalarda PCT heterojenitesinin önemli kaynağı olabilir.
Yapılan 5 çalışmada hastaneye başvurudan 72 saat sonra çekilen DMSA sintigrafisi olan gruplarda sensivite (0.88 %95 0.68-0.97) 7 gün sonra DMSA yapılan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür.Sonuçlara baktığımgızda bazı hastaların hastaneye zamanında başvura bilmemesi ve başvuru öncesi antibiyotik kullanımı değerleri değişmekte ve buna göre de 72 saat öncesi yapılan DMSA grubu daha kesin bilgi verebilir.

5 veya 7 gün sonra DMSA yapılan çalışmalarda referans standart test potansiyel farklılık göstermişidir,farklı pozitiv sonuçlar zaman noktası seçimine bağlı olmuş,özellikle hafif böbrek parankimal tutulumu olan hastalarda doğrudan katkıda bulunabilir.Bildiğimiz kadarıyla APN insidansı farklı cinsiyet ve ırklarda farklı olabilir.
Bizim yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre APN tanısı için en uygun serum PCT değeri 0.42 ng/mL olarak belirlenmiştir. APN grubu için spesifite %96.7,sensifite ise %86.7 olduğu görüldü.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar vardır.İlk olarak,çalışmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı 0 ila 5 yıl arasında değişmektedir.Serum PCT duyarlılığı farklı yaş aşamalarında değişebilir.İkincisi,bu çalışmada serum PCT seviyelerinin yükselmesine neden olabilecek diğer enfeksyon kaynaklarının bulgu ve septomlarını dışlamadık.

SONUÇ

Sonuç olarak,serum PCT cutoff değerini 0.42 olarak kabul etdiğimiz zaman,bu değerin APN tanısı ve böbrekte skar oluşmasının öngörülebilmesi açısından iyi bir diagnostik değer olabileceğini düşünmekteyiz.Ayrıca bu konu ile ilgili çok sayıda yapılan çalışmaların sonucuna göre serum PCT değeri renal skar veya VUR olan hastalarda prediktif faktör olarak kullanılabilir.Gelecekte yapılacak çokmerkezli kohort çalışmalar, bulduğumuz serum PCT cutoff seviyesinin tanısal ve prognostik değerini doğrulamak için gereklidir.

ÖZET

Akut pyelonefrit geçirmiş 0-5 yaş arası çocuklarda renal skar tanısında prokalsitoninin prediktiv değeri

Amaç: Akut pyelonefrit (APN) geçirmiş çocuklarda prokalsitonin yüksekliğinin nükleer görüntülemeye gerek kalmadan böbrekte pyelonefrite bağlı oluşabilecek erken böbrek hasarının teşhisini ve geç dönemde oluşabilecek geri dönüşümsüz böbrek hasarının önlenmesini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi akut pyelonefrit tanısıyla yatarak tedavi görmüş 30 hasta grup 1, idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla izlenen 30 hasta grup 2, ayrıca kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllülerden oluşan 30 hasta grup 3 olmak üzere toplam 90 hasta çalışmaya dahil edildi.Her üç grupta ilk tanı anında, tanıdan 3 ay sonra ve 6 ay sonra eritrosit sedimantasiyon hızı (ESH) , C-reaktiv protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve tam kan bakıldı. Grup 1'de ek olarak ilk tanı anında Böbrek Kortikal Sintigrafisi (Tc-99m DMSA Sintigrafisi) yapıldı ve tanıdan 6 ay sonra geç dönemde oluşabilecek böbrek hasarının teşhisi için Böbrek Kortikal Sintigrafisi (Tc-99m DMSA Sintigrafisi) tekrarlandı.

Bulgular: Toplam 90 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.Bu hastalardan 30'u APN tanısıyla hospitalize edilmiştir.Bunlardan 48 erkek (%53.3) ve 42 kız (%46.7) hasta olmuş.

İlk tanı anında PCT,CRP ve ESH için gruplara baktığımızda:

- PCT için ortalama değer APN grubunda 0,58 (0,23-1.1) , İYE grubunda 0,27 (0,13-0.5) ve kontrol grubunda 0,11 (0,05-0,21) bulunmuş. CRP için ortalama değer APN grubunda 46 (10,7-165,9) , İYE grubunda 34,95 (5,7-121,9), Kontrol grubunda 0,9 (0,1-33,6) olmuş. ESH içn ortalama değer APN grubunda 35 (14-98),İYE grubunda 37,5(16-72),Kontrol grubunda 7,5 (1-19) olmuş.

3.ayda görülen PCT,CRP ve ESH için gruplara baktığımızda:

- PCT için ortalama değer APN grubunda 0,31 (0,12-0,55) ,İYE grubunda 0,16 (0,12-0,31) , Kontrol grubunda 0,11 (0,1-0,11) olmuş. CRP için ortalama değer APN grubunda 22,45 (4-103,9),İYE grubunda 16,15 (3,10-76,80), Kontrol grubunda 0,62 (0,1-13,7) bulunmuş. ESH için ortalama değer APN grubunda 17 (8-78),İYE grubunda 14,5 (8-34),Kontrol grubunda 5 (1-14) olmuş.

6.ayda görülen PCT,CRP ve ESH için gruplara baktığımızda:

-PCT için ortalama değer APN grubunda 0,13(0,12-0,17),İYE grubunda 0,11 (0,1-0,11),Kontrol grubunda 0,11(0,1-0,11) bulunmuş. CRP için ortalama değer APN grubunda 3,95 (0,1-24,9),İYE grubunda 3,85(0,4-12,7),Kontrol grubunda 3,6(0,3-12,5) olmuş. ESH için

ortalama değer APN grubunda 8 (1-31),İYE grubunda 5,5(1-18),Kontrol grubunda 5(1-14) olmuş.

Tüm gruplarda ilk başvuru anında,3.ay ve 6.ayda görülen tam kan sonuçları arasında statistikel olarak anlamlı fark olmamıştır.

APN grubunda ilk tanı anında çekilen DMSA sintigrafide hiçbir hastada renal skar saptanmamıştır.Fakat,tanıdan 6 ay sonra geç dönemde APN grubunda çekilen DMSA sintigrafisinde toplam 26 hastada renal skar saptandı ve bunlardan 19 hasta kız,7 hasta erkekti,4 hastda ise renal skar izlenmedi.

Sonuç: APN grubuna baktığımızda prokalsitonin için cut-off değer 0.42 ng/mL olarak alındığında değer altında kalan 0.972 oldu. APN grubu için spesifite %96.7,sensifite ise %86.7 olarak olduğu görüldü.

Ayrıca APN grubunda CRP için cut-off değer 22 mg/ml olarak alındığında, bu grup için sensivite %73,3, spesifitesi ise % 66,7 olmuştur.

Bu sonuçlara dayanarak serum PCT düzeyinin renal parankimal hasarı göstermede CRP'ye göre daha hassas bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Akut pyelonefrit, C-reaktiv protein, Prokalsitonin, Tc-99m DMSA Sintigrafisi

ABSTRACT

Predictive value of serum procalcitonin in the diagnosis of renal scarring in children aged 0-5 years with acute pyelonephritis

Purpose : İn this study we aimed to assess of procalcitonin elevation in children with acute pyelonephritis may occur depending on pyelonephritis the diagnosis of early kidney damage prevention and investigation of irreversible kidney damage in later periods without nuclear imaging.

Materials and Methods: Between June 2015-June 2016 in Ankara University Medical Faculty ,in Cebeci Children's Hospital children who have received treatment with the diagnosis of acute pyelonephritis in 30 patients in group 1, with the diagnosis of urinary tract infection in 30 patients in group 2, as well as a control group consisting of healthy volunteers in 30 patients in group 3, for a total of 90 patients included in this study . İn all three groups, in the first of diagnosis , 3 months after diagnosis and 6 months after diagnosis, investigated the blood values of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and complete blood counts.

Addition in Group 1 the first time of diagnosis was performed renal cortical scintigraphy (Tc-99m DMSA scintigraphy) and 6 months after diagnosis to expose the late kidney damage the renal cortical scintigraphy (Tc-99m DMSA scintigraphy) were repeated.

Results: A total of 90 patients included in this study . 30 patients hospitalized with the diagnosis of APN . Of these patients 48 patients were male (53.3%) and 42 female (46.7%) respectively.

At the first time of diagnosis when we look at this groups for the PCT, CRP and ESR:

- The mean value for PCT was 0.58 (0,23-1.1) in APN group, in UTİ group 0.27 (0,13-0.5) and 0.11 in the control group (0.05- 0.21) were found. The mean value for CRP was 46 (10.7 to 165.9) in APN group, 34.95 in the UTİ group (5.7 to 121.9), 0.9 in the control group (0.1-33.6), respectively. The average value of ESR was 35 (14-98) in APN group,in the UTİ group 37.5 (16-72) in the control group 7.5 (1-19) respectively.

3 months after diagnosis when we look at this groups for the PCT, CRP and ESR:

- The mean value for the PCT was 0.31 (0.12 to 0.55) in APN group, in the UTİ group 0.16 (0.12-0.31), in the control group 0.11 (0.1- 0.11) . The mean value for CRP was 22.45 (4-103.9) in APN group ,in the UTİ group was 16.15 (3.10 - 76.80), 0.62 in the control group (0.1 to 13.7) were found. The mean value for the ESH was 17 (8-78) in APN group,in the UTİ group was 14.5 (8-34) in the control group 5 (1-14) respectively.

6 months after diagnosis when we look at this groups for the PCT, CRP and ESR:

The mean value for the PCT was 0.13 (0.12 to 0.17) in APN group , in the UTİ group was 0.11 (0.1-0.11), 0.11 in the control group (0.1- 0.11) were found . The mean value for CRP was 3.95 (0.1 to 24.9) in APN group ,in the UTİ group was 3.85 (0.4-12.7), in the control group was 3.6 (0.3 to 12.5), respectively. The mean value for the ESH was 8 (1-31) APN group ,in the UTİ group was 5.5 (1-18), in the control group was 5 (1-14) respectively.

In all groups, in the first admission, 3 months and 6 months after diagnosis there is no statistically significant difference between the results of complete blood counts.

İn APN group at the first time of diagnosis, were not detected renal scarring in any patient which is performed DMSA scintigraphy. But, 6 months after diagnosis whom performed DMSA scintigraphy a total of 26 renal scarring were indentified in APN group. 19 of these patients were female, 7 male patients, and in 4 patients was not observed the renal scarring.

Conclusion: Looking at the APN group if the cut-off value for procalcitonin is taken as 0.42 ng/ mL, the remaining value was under 0972. For the APN group specificity was seen 96.7% but the sensifity was 86.7%.

Also in APN group, if the cut-off value is taken for CRP as 22 mg / ml , the sensitivity was 73.3% , but specificity was 66.7%.

Based on these results , we think that the serum PCT levels a more sensitive parameter according to CRP in the diagnosis of renal parenchymal damage.

Key words: Acute pyelonephritis, C-reactive protein, Procalcitonin, 99m Tc-DMSA scintigraphy

KAYNAKLAR

1-Kher KK, Makker SP. Clinical Pediatric Nephrology (second edition) Singapore:Mc GrawHill, 1992;277-323.

2-Reddy PP, Redman SF. The management of childhood urinary tract infection J. Ark Med Soc. 2002;99(5):156-8.

3-Emre S. Üriner sistem enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri II (3.Baskı) İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002;1203-8.

4-Kennedy T. Urinary tract infection. In: Rudolph CD, Rudolph AM. Rudolph's Pediatrics. United States of America: MCGraw Hill, 2002;1667.

5-Edmond T, Gonzalez JR, David RR. Urinary Tract İnfection. In: Julia AM, Catherine DD, Ralph DF, Joseph BW. Oski's Pediatrics. United States of America Lippincott Company 1999;1560-2.

6-Spach DH, Stapleton AE, Stamm WE. Lack of circumcision increases the risk of urinary tract infection in young men. JAMA 1992;267:679-81.

7-Ginsberg CM, McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. Pediatrics 1982; 69:409-12.

8-Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challanges. J. İnfect. Dis. Suppl 2001; 183.

9-Ginsburg CM, McCraken GH. Urinary tract infection in young infants. Pediatrics 1992; 69.

10-Sever L, Çalışkan S, Arısoy N. Üriner Sistem Hastalıkları. In: Onat T. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Cilt 2, İstanbul. Eksen Yayınları 1996;746-63.

11-Gary M, Lum MD. Kidney& Urinary Tract. Current Pediatric Diagnosis&Treatment Appelton& Lange 14th. Edition 1999;599.

12-Shaw KN, Gorelick MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. Pediatric Clin. N.Am. 1999 Dec; 46 (6):1111-24.

13-White CT, Matsell DG. Children's UTİs in the milennium. Diagnosis investigations and treatment of childhood urinary tract infections in the year 2001, Can. Fam. Physician 2001; 47:1603-8.

14-Santen SA, Altieri MF. Pediatric urinary tract infection Emerg. Med. Clin. N. Am. 2001 Aug; 19(3):675-90.

15-Bagga A. Urinary tract infections : evaluation and treatment. Indian Pediatr 2001 Jul; 68(3):40-5.

16-Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection Acta Pediatr Suppl. 1999 Nov; 88(431):48-52.

17-Ruhston HG, Belgman AB. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring. Pediatric Nephrology, Churchill Livingstone, New York 1994; 963-85.

18-Bishai WR. Issues in the management of bacterial sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Dec; 127(6 Suppl):3-9.

19-Taghizadeh F, Hadley JA, Osguthorpe JD. Pharmacological treatments forrhinosinusitis. Expert Opin Pharmacother 2002 Mar; 3(3):305-13.

20-Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract
infection. Arch Dis Child 2003 Mar; 88(3):215-8.

21-American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed.2003 Red Book: Report of the Commitee on infectious diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL 2003; 523-8.

22-Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Dawis HW, Demetrius E. Prevalance of urinary tract infection in febrile infants. J Pediatr 1993;123:17-

23-Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol 1995 Oct; 9(5):549-52.
24-Norman S. The Kidneys. In: Rudolph CD. Rudolph's Pediatrics, Rudolph AM United States of America, MCGraw Hill, 2002;1629-73.
25-Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections, lndian J Pediatr 2001 Dec; 68(12):1135-8.
26-Jack S. Urinary Tract İnfections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Texbook of Pediatrics,. W.B. Saunders comp. Philedelphia 16 th edition. 2000;1621.
27- Downs MS. Urinary tract ınfections in febrile infants and young children, Pediatrics, 1999;103:54-95.
28-Uzun Ö, Ünal S. Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları(1.Baskı) Ankara, Bilimsel Tıp yayınevi, 2001;305-79.
29-Winberg J. Urinary tract infections in infants and children. In Campbell's Urology edited by Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, et al. Philadelphia, WB Saunders 2006;1859-910.
30-Jodal V, Hansson S.Urinary tract infection. Pediatric Nephrology, Churchill-Livingstone, New York 1994; 950-62.
31-Berkman E, Akca Ö. İdrar kültür sonuçlarının degerlendirilmesi. Katkı 1983; 3:170-3.
32-Patton J. Urinary tract infection Economic Consideration 50 Med. Clin. North. Am 1991;75:495-513.
33-Lin DS. UTI in febril infants younger than eight weeks of age J.Pediatr. 2000;105:448-52.
34-Falcao MC, Leone CR, D'Andrea RA, Berardi R, Ono NA, Vaz FA. Urınary Tract Infectıon In Full-Term Newborn Infants: Rısk Factor Analysıs Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo 2000;55:9-16.
35-Downs MS. Urinary tract ınfections in febrile infants and young children. Pediatrics,1999;103:54-95.
36-Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. Arch Dis Child 2003 Mar; 88(3):215-8.
37-Kemper KJ, Avner ED. The case against screening urinanalyses for asemptomatic bacteriuria in children, Med. Clin. North. Am. 1992; (146):343-6.
38-Kunin CM. Epidemiology and natural history of urinary tract infection in school age children. Pediatr. Clin. North. Am. 1971;(18):509-15.
39-Bjorgvinsson E, Majd M, Eggli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and Tc-99m DMSA scintigraphy. AJR 1991;157:539-43.
40-Daley J, Jones W, Rudd TG, Treman J. Differential renal function using technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA): in vitro correlation. J Nucl Med 1979;20:63-6
41-Enlander D, Weber PM, dosRemedios LV. Renal cortical imaging in 35 patients: superior quality with Tc-99m DMSA. J Nucl Med 1974;15:743-9.
42-Peters AM, Jones DH, Evans K, Gordon I. Two routes for Tc-99m DMSA into renal cortical tubuler cell. J Nucl Med 1988;14:555-61.
43-de Lange MJ, Piers DA, van Luijk WHJ. Renal handling of 99m Tc-DMSA. Peritubuler uptake or glomeruler filtration and reabsorption. J Nucl med 1988;29:778.
44-Hosakawa S, Kawamura J, Yoshida O. Basic studies on the intrarenal localization of renal scanning agent Tc-99m DMSA. Acta Urol Jpn 1978;24:61-5.
45-Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Gordon I, et al. Radiopharmaeuticals schedule for imaging in pediatrics. Eur J Nucl Med 1990;17:127-9.

46-Haack MB, Dowling KJ, Paterson GM, et al. Immunology of pyelonephritis. J Urol 1986;136:1117-22.
47-Majd M, Rushton HG, Chandra RS. Focal intrarenal blood flow changes in experimental acute pyelonephritis in piglets. Radiology 1990;177:142.
48-de Sadeleer C, Bossuyt A, Goes E, Piepsz A. Renal technetium-99m-DMSA SPECT in normal volunteers. J Nucl Med 1996;37:1346-9.
49-Itoh K, Yamashita T, Tsukamato E, Nonomura K, Furudate M, Koyonagi T. Qualitative and quantitative evaluation of renal paranchymal damage by 99mTc-DMSA planar and SPECT scintigraphy. Ann Nucl Med 1995;9:23-8.
50-Stokland E, Helström M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Evaluation of DMSA scintigraphy and urography in assessing both acute and permanent renal damage in children. Acta Radiol 1998;39:447-52.
51-Verber IG, Meller ST. Serial 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan after urinary infections presenting before the age of 5 years. Arch Dis Child 1989;78:923-9.
52-Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: A prospective study. J Urol 1992;148:1746-9.
53-Smellie JM, Normand ICS, Katz G. Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteral reflux. Kidney Int 1981;20:712-22.
54-Wallace DMA, Rothwell DL, Williams DI. The long term follow up of surgically treated vesicoureteral reflux. Br J Urol 1978;50:479-84.
55-Schultheiss D, Grunewald V, Jonas U. Urodynamics in the anatomical work of Leonardo da Vinci (1452-1519). J Urol 1999;17:137-43.
56-Burger RH, Smith C. Hereditary and familial vesicoureteral reflux. J Urol 1971;106:845-51.
57-Ransley PG. Vesicoureteric reflux: Continuing surgical dilemma. Urology 1978;12:246-55.
58-Baker R, Maxted W, Maylath J, et al. Relation of age, sex and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. J Urol 1966;95:27-32.
59-Smellie JM, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesicoureteral reflux and renal scarring. Kidney Int 1975;8:65-72.
60-Blickman JG, Taylor GA, Lebowitz RL. Voiding cystourethrography as the initial radiologic study in children with urinary tract infection. Radiology 1985; 156:659-62.
61-Gök F, Kalman S: Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu. In: Güncel Çocuk Ürolojisi (Dayanç M, ed.). Bölüm 4. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004;69-84.
62-Jerkins GR, Noe HN: Familial vesico-ureteral reflux: A prospective study. J Urol 1982;128:774-8.
63-Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, et al. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patient with known reflux: Radionuclide cystography. Pediatrics 1987;79:147-53.
64-Report of the International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. Pediatrics 1981;67:392-400.
65-Yıldırım İ, Dayanç M. Vezikoüreteral reflü. In: Güncel Çocuk Ürolojisi (Dayanç M, ed.). Bölüm 8. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004;145-88.

66-Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. J Pediatr 1996;129:815-20.
67-Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. Br Med J 1989;299:703-6.
68-Vallee JP, Vallee PD, Greenfield SP, Wan J, Springate J. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. Urology 1999;53:812-5.
69-Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. J Urol 1992;148:1750-4.
70-Silver RI. High-Grade VUR in the Neonate: Survelillance and Surgical Management. 2001;(24):28.
71-Arena F, Romeo C, Cruccetti A, et al. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. Pediatr Med Chir 2001;23:31-4.
72-Ring E, Petritsch P, Riccabona M, et al. Primary vesicoureteral reflux in infant with a dilated fetal urinary tract. Eur J Pediatr 1993;152:523-5.
73-Tanagho EA. Vezikoüreteral reflü. In: Smith Genel Üroloji (Türkçe çev ed: Kazancı G), 14. baskı. Bölüm 12. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1999;186-200.
74-Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, et al. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. Kidney Int 1999; 55:1486-90.
75-Lama G, Russo M, De Rosa E, et al. Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. Pediatr Nephrol 2000;15:205-10.
76-Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. J Urol 1982; 127:747-8.
77-Skoog SJ, Belman AB. Primary vesicoureteral reflux in the black child. Pediatrics 1991;87:538-43.
78-Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. Pediatrics 2000;105:800-4.
79-Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, et al. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. J Urol 1997;157:2287-90.
80-Noe HN. The long term results of prospective sibling reflux screening. J Urol 1992; 48:1739-42.
81-Wan J, Greenfield SP, Ng M, Zerin M, Ritchey ML, Bloom D. Sibling reflux: a dual center retrospective study. J Urol 1996; 156:677-9.
82-Shapiro E, Elder JS. The Office management of recurrent urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. Urol Clin North Am 1998; 25(4):725-34.
83-Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN, et al. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. J Urol 1992;148:1869-71.
84-Anonymous. Vesicoureteral reflux: All in the genes? Report of a meeting of physicians at the Hospital for Sick Children (clinical conferance). Lancet 1996; 348:725-8.
85-Keller SA, Jones JM, Boyle A, et al. Kidney and retinal defects (Krd), a transgene induced mutation with a deletion of Mouse chromosome 19 that includes the Pax 2 locus. Genomics 1994;23:309-20.
86-Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. Development 1995;121:4057-65.
87-Osathanondh V, Potter EL. Pathogenesis of polycystic kidneys. Survey of

results of microdissection. Arch Pathol 1964;77:510-2.
88-Sadler TW. Ürogenital sistem. In: Langman's Medikal Embriyoloji (Türkçe çev ed: Başaklar C), 7. baskı. Bölüm 15. Ankara: Palme Yayıncılık, 1996;260-97.
89-Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: Smith's General Urology (Tanagho EA, McAninch JW, ed), 14. edition. Chapter 2. Connecticut: Appleton & Lange, 1995;17-30.
90-Caldamone AA. Embryology. In: Pathophysiologic Principles of Urology (Sant GR, ed). Blackwell Science Company. Instructional/Postgraduate and AM/PM Course Handouts. Annual report. 2001;(1):177-220.
91-Ander AH. Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998;18.
92-Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal displasia with position of the ureteral orifis. J Urol 1975;114:274-80.
92-Tanagho EA, Pugh RC. The anatomy and function of the ureterovesical junction. Br J Urol 1963;35:151-65.
93-Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON. Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. J Urol 1965;93:165-76.
94-Paquin AJ Jr. Ureterovesical anostomosis. The description and evaluation of a technique. J Urol 1959;82:573-83.
95-Ekman H, Jacobsson B, Kock NG, et al. High diüresis: A factor in preventing vesicoureteral reflux. J Urol 1966;95:511-5
96-Stephens FD, Lenaghan D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. J Urol 1962;87:669-80.
97-Bauer SB, Colondny AH, Retik AB. The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. J Urol 1982;128:102-5.
98-Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment onrecurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. J Urol 1983;130:1138.
99-Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B et al. Effects of oxybutinin on vesicoureteral reflux in children. J Urol 1985;134:1168-71
100-Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. J Urol 1992;148:1703-5.
101-Soygür T, Arıkan N, Yeşili Ç, Göğüş O. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. Urology 1999; 54:905-8.
102-Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. J. Pediatr 2000;136:754-9.
103-Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropaty. Clin nephrol 1973;
1:132-41.
104- Hodson CJ. The radiologic diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med 1959;52:669-72.
105-Hodson CJ, Maling TMJ, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br J Radiol Suppl 1975;13:1-26.
106-Mendoza JM, Roberts JA. Effects of steril high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. J Urol 1983;130:602-6.
107-Tanagho EA. Vezikoüreteral reflü. In: Smith Genel Üroloji (Türkçe çev ed: Kazancı G), 14. baskı. Bölüm 12. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1999; 186-200.
108-Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or

without reflux. J Urol 1992;148:1733-4.
109-Olbing H, Claesson I, Ebel KD. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). J Urol 1992;148:1653-6.
110-Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approch to the management of primary vesicoureteral reflux. J Urol 1987;138:941-6.
111-Tamminen TE, Kaprio EA. The relation of the shape of renal papillae and of collecting duct openings to intrarenal reflux. Br J Urol 1977;49:345-54.
112-Smellie JM, Edwards D, Normand IC, Prescod N. Effect of vesicoureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. Arch Dis Child 1981;56:593-600.
113-Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge İ, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol 1995;9:549-52.
114-Willi UV, Treves ST. Radionuclide voiding cystography. In: Pediatric Nuclear Medicine (Treves ST, ed). New York: Springer-Verlag, 1985;105-20.
115-Birmingham Reflux Study Group: Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: Five years' observation. Brit Med J, 1987;295:237–41
116-Duckett JW, Walker RD and Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children—United States Branch, J. Urol.1992; 148;1647-50.
117-Burge DM, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative post-natal management. J Urol. 1992;148:1743-5.
118-Yıldırım İ, Dayanç M: Vezikoüreteral Reflü. In: Güncel Çocuk Ürolojisi (Dayanç M, ed). Bölüm 8. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004;145-88.
119-Elder JS: Vesicoureteral reflux. American Urological Association 2002;716-22.
120-Schneider K, Fendel H. Urogenital Tract, Kidneys. In: Ebel K-D, Blickman H, Willich E, Richter E. Differential Diagnosis in Pediatric Radiology. Thieme New York, 1999;346-434.
121-International Reflux Study in Children. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux in children. Pediatr Radiol 1985;15:105-9
122-Cooper CS, Austin JC. Vezicoureteral reflux: who benefits from surgery? Urol Clin N Am 2004;31:535-41
123-Polito C, Rambaldi PF, Signoriello G, Mansi L, La Manna A. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. Pediatr Nephrol. 2006;21(4):521-6.
124-Caione P, Ciofetta G, Collura G, Morano S, Capozza N. Renal damage in vesico-ureteric reflux. BJU İnt.2004;93(4):591-5.
125-Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. Pediatr Nephrol. 2006;21(9):1281-4
126-Zaki M, Badawi M, Al Mutari G, Ramadan D, Adul Rahman M. Acute pyelonephritis and renal scarring in Kuwaiti children: a follow-up study using 99mTc DMSA renal scintigraphy. Pediatr Nephrol. 2005;20(8):1116-9.
127-Üner Ç, Yıldız YT, Erdoğan Ö. Vezikoureteral reflüden şüphelenmek için ultrasonografi bulgularına ne kadar güvenelim? Türk Pediatri Arşivi 2003;38:32-5
128-Sayıt E, Yılmaz M, Yorulmaz İ, Kut Ö, Yürekli Y, Türkmen M, Kavukçu

S, Durak H. Tc-99m DMSA scintigraphy in recurrent urinary tract infection in children. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Research, 2000,18(1):17-21
129-Ece A, Dokucu Aİ, Gürkan F, Özdemir E, Davutoğlu M. Vezikoüreteral reflü bulunan çocuklarda renal skar gelişimi üzerine etki eden faktörler. Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor, 2000,6(3):358-63.
130-Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stockland Eira, Hansson S. Relationship among vezikoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children .Journal Of Urology.178(2);August 2007:647-51.
131-Mena E, Díaz C, Bernà LL, Martín-Miramón JC, Durán C, Cristóbal Rojo J. Evaluation of renal lesions using 99mTc-DMSA in children with urinary tract infection and the relation with vesicoureteral reflux. Rev Esp Med Nucl. 2006 Nov-Dec;25(6):374-9.
132-Supavekin S, Kucivilize K, Hunnangkul S, Sriprapaporn J, Pattaragarn A, Sumboonnanonda A. The relation of vesicoureteral reflux and renal scarring in childhood urinary tract infection. J Med Assoc Thai. 2006; 89(2):41-7.
133-Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK et al (2009) Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. J Pediatr 155:875–881
134-Leroy SL, Fernandez LA, Nikfar R et al (2013) Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI. Pediatrics 131:870–879
135-Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis