

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU İLE İDİYOPATİK HİPERKALSÜRİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYÇA ALTINCIK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ferah SÖNMEZ

AYDIN -2008

İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ	1
2. KISALTMALAR	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	
İDRAR YOLU ENFEKSİYONU	5
HİPERKALSIÜRİ	23
HİPERKALSIÜRİ-İYE İLİŞKİSİ	35
5. GEREÇ VE YÖNTEM	38
6. BULGULAR	43
7. TARTIŞMA	57
8. SONUÇLAR	66
9. ÖZET	68
10. KAYNAKLAR	70
11. EKLER	
i. EK 1: Etik kurul izin belgesi	
ii. EK 2: Bilgilendirme formu	
iii. EK 3: Onam formu	
iv. EK 4: Araştırma formu	
v. EK 5: SPSS 13.0 Verileri	

ÖNSÖZ

Tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ferah Sönmez'e, uzmanlık eğitimim süresince büyük desteklerini gördüğüm değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Ayşe Yenigün'e, Doç. Dr Münevver Türkmen'e, Doç. Dr. Ali Rahmi Bakiler'e, Yrd. Doç. Dr. Ayvaz Aydoğdu'ya ve Yrd. Doç. Dr. Ayşe Tosun'a, Yrd. Doç. Emre Çeçen'e, Yrd. Doç Dr Yusuf Ziya Aral'a, Dr. Yrd. Doç. Dr. Bilin Çakmak'a, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Çiğdem Yenisey'e ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Mete Eyigör ve tüm mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına, çalışmam boyunca desteği olan Dr. Semra Soylu, Dr. Emine Pektaş, Dr Pınar Özkan, Dr Nevin Semerci ve tüm çalışma arkadaşlarıma, sevgili ailem'e teşekkür ederim. Ayrıca tez istatistiklerimde bana yardımcı olan Ege Ünivesitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim Anabilim Dalı'ndan sayın Doç.Dr. Mehmet Orman'a teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ABU: Asemptomatik bakteriüri

AHK: Absorptif hiperkalsiüri

Ca:Kalsiyum

CRP: C reaktif protein

DMSA: Dimerkaptosüksinik asit

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

EMB: Eosin Metilen Blue

FHHNC: Ailesel hipomagnesemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinosis

HK: Hiperkalsiüri

İHK: İdiopatik hiperkalsiüri

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Mg: Magnezyum

Na: Sodyum

PTH: Parathormon

Rem:Remisyon

RHK: Renal hiperkalsiüri

SD: Standart sapma

SÖ: Sağaltım öncesi

SS:Sağaltım sonrası

KIA:Kliglers iron agar

U_{Ca/kr}: İdrarda kalsiyum/kreatinin oranı

USG:Ultrasonografi

VCUG:Voidingsistoürografi

VUR: Vezikoüreteral reflü

1,25 (OH)₂ D: 1,25-dihidroksi D vitamini

GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) normal şartlar altında steril olan idrar ve idrar yollarının bakteri, mantar, virus gibi mikroorganizmalarla enfekte olması şeklinde tanımlanır (1). Çocuklarda İYE en sık görülen enfeksiyonlardan biri olmakla birlikte gerçek görülme sıklığına ait veriler yetersizdir. Hastaneye ateş yüksekliği ile başvuran çocuklarda %3,3-9 sıklıkta saptanmaktadır. Kısa ve uzun dönem komplikasyonları nedeniyle tanı ve tedavisi önemlidir (1-3).

İYE, çocuklarda sık görülmesi dışında yenidoğan döneminde bakteriyemiye neden olup ölümcül seyredebilme riski nedeni ile ayrıca tanısal öneme sahiptir. İYE'nin tanı ve tedavisi özellikle yenidoğan döneminde bakteriyemi ve menenjit gibi sekonder enfeksiyonlara neden olabilmesi, mortalite riskinin bulunması, renal fonksiyonların kaybının önlenmesi, enfeksiyona neden olabilecek üriner sistem anomalilerinin tespiti sayesinde yineleyen enfeksiyonların engellenebilmesi açısından önemlidir (1-6).

İYE'nin akut etkileri yanında geç dönemde gelişen sorunları da mutlaka göz önünde bulundurmak gereklidir. Uzun dönem sorunlar genelde erken yaşta geçirilen ve yineleyen idrar yolu enfeksiyonlarında görülür. Böbrek hasarı gelişimi, glomeruler filtrasyonun azalması ve özellikle çocuklarda böbrek gelişiminde gerileme olması, erişkin yaşta hipertansiyon, proteinüri, kadınlarda gebelik komplikasyonları ve böbrekte yaygın hasarlanma sonucu kronik böbrek yetmezliği gelişmesi uzun dönemde görülen sorunlar arasındadır (2). Ülkemizde çocuklarda kronik böbrek yetmezliği etiolojisinde idrar yolu enfeksiyonu ve veziköüretal reflü %19 gibi önemli bir orana sahiptir. Erken tanı, tedavi ve tekrarının önlenmesinin böbrek fonksiyonlarını korumak adına kritik önemi vardır (7).

İdrarla günlük olarak 4 mg/kg'ın (0,1 mmol/kg/gün) üstünde kalsiyum atılmasına hiperkalsiüri (HK) denir. Günlük idrar toplamanın zor olduğu çocuk yaş grubunda günlük kalsiyum atılımı yerine tek idrar kalsiyum atılımının kreatinin atılımına oranı ($U_{Ca/kr}$) da tanıda kullanılır. $U_{Ca/kr}$ 0,21-0,24'ün (0,60-0,74 mmol/mmol) üstünde olması HK olarak tanımlanmaktadır (8-12). Çocuklarda HK sıklığı, %0,6-12,7, ülkemizde %2,8-12,5, bölgemizde ise %9,6 olarak bildirilmiştir (13-27).

HK ile idrar yolu enfeksiyonu ilişkisi az sayıda araştırmada bildirilmiştir (28-33). İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuklarda HK görülme sıklığı %21-43 olarak bildirilmiştir. Mesane epitel hücreleri, bakterisidal kapasite, yangısal cevabın oluşumu, bölgesel Ig A salınımı mekanizmaları ile idrar yolu enfeksiyona karşı konakçı savunmasında rol

oynamaktadır. Bakteri ve epitel hücre yüzeyi arası yakın temas antibakteriyel cevabı tetiklemektedir. Hiperkalsiüri kalsiyum oksalat mikrokristalleri oluşturarak üroepitele hasar verir ve bakteri-epitel temasına engel olarak hücrel savunmayı zayıflatır, idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlamaktadır. Kalsiyum oksalat kristallerinin bakteriler için iyi bir sığınak olduğu ve onları mekanik temizlemeden koruduğu bir başka çalışmada bildirilmiştir (33). Hiperkalsiürinin tedavi edilmesi ile idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığının azaldığı gösterilmiş, ayrıca veziköüretal reflüsü olanlarda hiperkalsiüri sıklığı sağlıklı insanlara göre daha fazla saptanmıştır (28,33)

AMAÇ

Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu ile hiperkalsiüri ilişkisinin araştırılması planlanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu ve hiperkalsiüri arasında ilişki saptanması durumunda idrar yolu enfeksiyonu için risk altında olan çocuklar saptanabilir. Hiperkalsiüri tedavisi ile idrar yolu enfeksiyonunun tekrarı azaltılabilir. Çalışmanın amacı:

1-Sık görülen ve kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi ve tedavi maliyeti yüksek komplikasyonlara neden olan idrar yolu enfeksiyonunun nedenleri arasında hiperkalsiürinin varlığını,

2-İYE'nu geçiren çocuklarda yakınmalar, eşlik eden hastalıklar ve bu amaçla kullandığı ilaçlar, İYE sağaltımı, görüntüleme yöntemleri ile saptanan mevcut bulgular ile idrar kalsiyum atılımının ilişkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

TANIM

Normal şartlar altında steril olan idrar ve idrar yollarının bakteri, mantar, virus gibi mikroorganizmalarla enfekte olması şeklinde tanımlanmaktadır (1). Son yıllarda bu tanımlama içerisinde mikroorganizmanın cinsi, enfeksiyonun lokalizasyonu (alt-üst), klinik semptomların olup olmaması (semptomatik, asemptomatik), enfeksiyonun seyri (akut, yineleyen) gibi kriterlerin yer alması önerilmektedir.

A.Mikrobiyolojik tanımlamalar

Bakteriüri

Mesane idrarında bakteri bulunmasıdır. Normal şartlarda mesanenin steril olması nedeniyle, bakteriüri idrarın elde edilmesi sırasında üretral veya periüretral flora ile bulaşmaya veya enfeksiyona bağlı olarak çıkar.

a)Anlamlı bakteriüri

Bakteriürinin, enfeksiyona mı ? yoksa bulaşma mı ? bağlı olduğunu ayırt etmede kullanılan bir terimdir. Genel olarak taze bakılan idrarda 1 ml'de 10^5 veya daha fazla koloni oluşturan bakteri (CFU) saptanması anlamlı bakteriüri olarak kabul edilir. Ancak bu değer klinik duruma, çocuğun yaşına ve idrarın elde edilme yöntemine göre değişir. Anlamlı bakteriüri kriterleri Tablo 1'de (1) gösterildi.

Tablo 1. Anlamlı bakteriüri kriterleri (1)

Semptomatik kız hastada ml'de 10^2 CFU koliform bakteri veya ml'de 10^5 CFU koliform olmayan bakteri saptanması,
Semptomatik erkek hastada ml'de 10^3 CFU bakteri saptanması,
Asemptomatik hastada ardışık alınan iki idrar örneğinde ml'de 10^5 CFU bakteri saptanması,
Semptomatik hastada suprapubik aspirasyonda herhangi bir bakteri üremesi
Kateterle alınan idrar örneğinde ml'de 10^2 CFU bakteri saptanması.

b)Belirtisiz (Asemptomatik) bakteriüri

Üriner yola ait herhangi bir yakınması olmayan hastada anlamlı bakteriüri saptanmasıdır (1-3).

c)Belirtili (Semptomatik) bakteriüri

Üriner yola ait yakınması ve bulgusu olan bir hastada anlamlı bakteriüri saptanması olarak tanımlanır (1-3).

B. Klinik tanımlamalar

İYE tanımı, üriner yolun tümünü veya bir parçasını kapsayabilir. Klinik tanımlamalar, tutulan bölgeyi ayırt etmede kullanılan tanımlamalardır.

a)Sistit

Ağrılı, sık idrar yapma gibi bulgularla birlikte olan mesane enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır. Fakat aynı bulgulara mesane ve üretrada enfeksiyon olmaksızın, hiperkalsiüri, kristalüri, vulvovaginit, üretra bölgesinin deterjan-sabun-banyo köpüğü gibi kimyasallarla teması gibi durumlarda da karşılaşılabileceği unutulmamalıdır (1-4).

b)Akut üretral sendrom

Ağrılı ve sık idrar yapma yakınmaları yanı sıra idrar örneklerinde anlamlı bakteriüri saptanamayan hastalar için kullanılan bir tanımlamadır. Bu tanı içinde mesane ve üretranın bakteriyel enfeksiyonları ve sistit tablosu da yer almaktadır (1-4).

c)Akut piyelonefrit

Ateş titreme, halsizlik gibi sistemik bulgular ile birlikte yan ve sırt ağrısı ile karakterli böbrek parankimi ve toplayıcı sistemin bakteriyel enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır (1-4).

d)Kronik piyelonefrit

Böbreğin özgün patolojik bir görünümünü yansıtan kronik piyelonefrit tanımı, genellikle böbrek ve pelvikaliksel sistemdeki ilerleyici bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan bir tür interstisyel yangıdır. Bu tablonun oluşmasında bakterilerin rolü tartışmalıdır (1-4).

e)İntrarenal veya perinefritik abse

İYE'nun nadir görülen klinik tanımlamalarıdır. Olay böbrek parankiminde yer alır ise intrarenal, böbrek çevresi yumuşak dokuda yerleşim gösterir ise perinefritik abse olarak tanımlanır (1-4).

f)Ürosepsis

Nadir görülen bir idrar yolu enfeksiyonu komplikasyonu olup, üriner yol kökenli bakteriler aracılığı ile oluşan semptomatik bakteriyemi tablosu için kullanılan tanımlamadır (1,3).

C. Tedavi Tanımlamaları

İYE'ları antibiyotiklerle tedavi edilmesine karşın kızların %60, erkeklerin %20'sinde yineleme gösterir. Yineleyen enfeksiyonlar etiyojilerine göre kronik, relaps ve reenfeksiyon şeklinde sınıflandırılmıştır.

Etiyojilerine göre yineleyen enfeksiyonlar

a)Reenfeksiyon

İlk saptanan mikroorganizmadan farklı bir bakteri ile enfeksiyonun yineleme göstermesidir.

b)Relaps

İlk saptanan mikroorganizmanın benzeri bakteri ile enfeksiyonun yineleme göstermesidir. Genellikle tedavi tamamlandıktan bir hafta sonra ortaya çıkmasına karşın tedaviden 6 haftalık bir süre sonrasında da görülebilir.

c)Kronik idrar yolu enfeksiyonu

Sık sık yineleme gösteren belirtili İYE'li hastaları tanımlamak için kullanılır. Günümüzde kronik İYE tanımı, relaps ve reenfeksiyonlar için kullanılmaktadır.

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağı enfeksiyonları içinde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (3,34-36). İdrar yolu enfeksiyonu belirtisiz seyredebileğinden görülme sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, görülme sıklığı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı değişmektedir (34, 37-43)

İYE görülme sıklığı yaşamın ilk bir yılında en yüksektir. Nedeni bilinmemekle birlikte ilk aylarda erkek cinsiyette daha sık saptanıp, 3-6. aydan sonra kız cinsiyette sıklık artmaktadır (35,44-49). İki yaşın altında ateşli süt çocuklarında cinsiyet ayrımı yapılmaksızın genel görülme sıklığı %3-5 arasında bildirilmiştir (37,50-51). Yapılan araştırmalarda, ateş yakınması ile başvuran olgularda rutin olarak idrar kültürü yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Yaşam boyu görülme sıklığı kızlarda %3,3-8,4, erkeklerde %1,1-1,8 olup bildirilip, kızlarda erkeklerden 3-5 kat fazladır (52-55). İYE'nın kızlarda sık görülmesi üretranın daha kısa ve fekal bulaşın daha kolay oluşuna bağlanmıştır.

Ülkemizde İYE sıklığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Nefroloji polikliniğine başvuranların %34'ünü idrar yolu enfeksiyonu oluşturmaktadır (56).

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU KLİNİK GİDİŞİ

A.Belirtili (Semptomatik) İdrar Yolu Enfeksiyonu

Üriner yola ait yakınması ve bulgusu olan bir hastada anlamlı bakteriüri saptanması belirtili İYE olarak adlandırılır. Yaşamın ilk 10 yılında erkeklerin %1 inde, kızların %3'ünde belirtili İYE görüldüğü, bu riskin ilk 1 yaşta daha fazla olduğu bilinmektedir (48,49,57). İYE'nun ilk 3 ayda erkeklerde, 3 aydan sonra kız çocuklarında daha sık olduğu bildirilmiştir. (35)

B. Belirtisiz (Aseptomatik) Bakteriüri

Aseptomatik bakteriüri (ABU) çocuklarda, bütün yaş gruplarında belirtili İYE'nden daha sık görülmektedir (58). Aseptomatik bakteriüri oranı çocuklarda yaşa bağlı değişiklik göstermekle birlikte kız çocuklarında okul dönemine doğru görülme sıklığı artar. Kızlarda görülme sıklığı %0,8-1,8, erkek çocuklarında ise %0,04-0,5 olarak bildirilmektedir (48,49,59). ABU'de izole edilen bakteriler semptomatik İYE ile benzerlik gösterir. İlk sırada %91,7 sıklıkla *E.coli* yer alırken bunu %5,2 sıklıkla *Klebsiella*, %1,2 sıklıkla *Proteus mirabilis*, *Streptococcus faecalis*, Grup B *Streptococcus*, koagulaz-pozitif stafilokok izler. ABU'lerin tedavi ile uzun dönem izleminde tedavisiz gruba göre herhangi bir fark saptanmadığı, bakteriürinin veya yinelemenin önüne geçilemediği saptanmıştır. Bu nedenle ABU'li hastalara tedavi önerilmemektedir (60-62).

C.YİNELEYEN İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

İYE, özellikle idrar yollarında vezikoüreteral reflü (VUR) gibi anatomik defekt, üriner obstrüksiyon, mesane divertikülü olan hastalarda %30-40 sıklıkla yineleyebilir (63,64). İYE olan yenidoğanların yaklaşık %25'inde yineleme görülür. Genel olarak kız çocuklarında yineleme riski %40, erkek çocuklarında %32'dir. İki yıl içinde yineleme görülmeyen olgularda risk %27'ye, 3. yılda %18'e, 4. yıl sonunda %5'e düşmektedir. Yineleyen İYE'larının da 1/3'ü belirtisiz seyir göstermektedir (49, 52,53).

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARDA SORUMLU ETKENLER

İdrar yolu enfeksiyonlarında, tüm yaş gruplarında en sık saptanan etkenler Gram negatif enterik bakterilerdir. Çoğunlukla barsak florasına ait fakültatif aerob bakteriler sorumludur. *Escherichia coli* ilk idrar yolu enfeksiyonlarının %80-90'nundan sorumlu olan etkindir (38,40,46,65,66). Yineleyen enfeksiyonların %70-90'ında *E.coli*'nin etken olduğu bildirilmektedir. Diğer sık rastlanan etkenler arasında *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus saprophyticus* ve *Enterobacter spp* yer alır (35,37,41,52,65-68). *Pseudomonas aureginosa*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* ve Grup B streptokoklar da İYE'nin çocuklarda görülen diğer nadir etkenleri arasında yer alır.

Ülkemiz verilerine bakıldığında dış merkezlere benzer şekilde birinci sırada %54-87

sıklıkla *E. Coli* ardından *Klebsiella* ve *Proteus spp* bildirilmiş, bunu *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp* izlemiştir (66). Üniversitemiz Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı tarafından yapılan bir çalışmada İYE tanısı alan çocuklarda %60 sıklıkla birinci sırada *E.coli* üremiştir (69).

Hastaneye yatan İYE'lu hastalarda ise sorumlu mikroorganizma dağılımı oldukça farklılık göstermektedir (4,5). *E.coli* görülme oranı %50'ye düşerken, geriye kalan hastalarda *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Enterococcus* ve *S. epidermidis* sorumlu olmaktadır (1,4,5).

Fungal enfeksiyonlara daha nadir rastlanmakla birlikte sıklıkla *Candida* türleri etkindir. Hastaların çoğunluğunu uzun süre foley kateter takılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, diabetes mellituslu olan ve kortikosteroid kullanan hastalar oluşturur (1,3-5).

İYE PATOGENEZİ

Normal şartlar altında üretranın distal ucu hariç üriner sistem sterildir. İYE periüretral alandaki bakterilerin asendan yolla yayılımı veya daha nadiren hematojen yayılım yoluyla gerçekleşir. Hematojen yayılım nadir görülmekle birlikte, daha çok bakteriyemi sonucunda ve sıklıkla *Staphylococcus aureus* ile oluşur (70-71).

A.Lenfatik Yol

Hayvan deneylerinde ureter ve böbrek arasında anatomik düzeyde lenfatik bir ilişki olduğunun gösterilmesi, enfeksiyonun lenfatikler aracılığı ile üriner traktusa yayılabileceğini düşündürmüştür. Ancak, piyelonefritlerin patogenezinde böbrek lenfatiklerinin rolü kesin olarak ortaya konamamıştır (4).

B.Hematojen Yol

İYE'nun insanlarda hematojen yolla üriner traktusa ve böbreğe ulaşması oldukça nadirdir. Tüm enfeksiyonların %3'ünden daha azı hematojen yolla yayılım sonucu ortaya çıkmaktadır(4). Hematojen yolla enfeksiyon oluşturan etkenler *Staphylococcus aureus*, salmonellalar, *Pseudomonas aeruginosa* ve candida türleridir.

Böbrek, kalp debisinin %20-25'ini alır ve kan dolaşımına karışan herhangi bir mikroorganizma böbreğe rahatlıkla ulaşır. *Proteus* ve *Pseudomonas* suşlarının fare ve sıçanlarda hematojen pyelonefrit oluşturabildiği gösterilmiş, böbreklerin hematojen yolla ulaşan mikroorganizmalara dirençli olduğu varsayımı dışlanmıştır.

Sağlam böbrekler *E.coli* ile hematojen enfeksiyona dirençli olsa bile böbrek yapısını ve fonksiyonunu bozan herhangi bir anomali, özellikle idrar akımını bozan obstruksiyon,

böbreklerin hematojen yolla enfeksiyonunu kolaylaştır (4).

C. Periüretal bakteri florası ve asendan yol

Normal koşullarda üretra, periüretal bölge ve vajen girişindeki flora, üropatojen olarak tanımlanan aerob ve anaerob patojenlerle kolonize olmuştur. Bu bölgede özellikle üretranın distal parçasında *Laktobasiller*, koagülaz (-) *Staphylococcus*'lar, *Cornybacteriumlar* ve %25 oranında aerobik bakteriler bulunmaktadır (1,3,4,6). Bu bakteriler patojenik mikroorganizmalara karşı normal savunmadan sorumludurlar. İYE gelişimindeki ilk basamak bu flora dengesinin bozulması ve gram (-), özellikle *E.coli* ile kolonizasyonun gelişmesidir (72). Bu durum antibiyotik kullanımı, hormonal, metabolik, kişisel hijyen alışkanlıkları sonucu ortaya çıkabilmektedir. İYE gelişiminde ikinci basamak kolonize olan üropatojen bakterilerin transüretal geçiş ile mesaneye ulaşmasıdır.

Mesane içine bakterilerin girişi

Bakterilerin üretradan mesane içine ulaşmasını etkileyen faktörlerin başında anatomik özellikler gelmektedir. Kız çocuklarda üretranın kısa ve düz oluşu ve ayrıca anüse olan yakınlığı kızlarda İYE'lerinin daha sık görülmesini açıklayan en önemli nedenlerden birisidir. Erkeklerde prostatik sekresyonlar güçlü bir antibakteriyel etkenlik gösterir. Prostatik sekresyon içindeki ısıya dayanıklı, çinko içeren katyonik proteinler enfeksiyonun engellenmesinde etkindir (1,4,6). Üretra ve mesaneye uygulanan girişimler bakteri girişini kolaylaştırmaktadır.

Mesanedeki bakteriyel çoğalma ve mesanenin koruyucu mekanizmaları

Mesane içine ulaşan her organizma enfeksiyon oluşturamamaktadır. Mesaneye ulaşan bakteriler normalde 2-3 gün içinde mesane tarafından temizlenmektedir. Mesanenin mikroorganizmalara karşı göstermiş olduğu koruyucu mekanizmalardan 3 tanesi önemlidir. Bunlar:

1. Mesanenin tam ve periyodik olarak boşalmasıyla bakterilerin atılması
2. İdrardaki bakteriyostatik ürünlerin varlığı
3. Mesane mukoza hücrelerindeki intrinsek koruyucu mekanizmalar

Mesanedeki enfeksiyon oluşabilmesi için mutlaka mesanedeki koruyucu mekanizmaların bozulması gerekmektedir (6).

ÜRİNER TRAKTUSTA KONAĞA AİT DİRENÇ MEKANİZMALARI

Mikroorganizmaların üriner traktusa ulaşmasından sonra enfeksiyon oluşabilmesi için bakteriyel virülans faktörleri ve konağın koruyucu mekanizmalarının önemli rol oynadığı bilinmektedir. Yineleyen İYE'lerinde mikroorganizmaya ait faktörlerden daha çok, konakçıya ait mekanizmaların yetersizliği sorumlu tutulmaktadır.

ÜRİNER TRAKTUSUN DOĞAL KORUNMA MEKANİZMALARI

Üriner traktusun koruyucu mekanizmaları içerisinde idrarın içerdiği özellikler, fizyolojik ve anatomik faktörler, vajen girişinin sahip olduğu normal bakteriyel flora, mesane, üreter ve böbreğin koruyucu mekanizmaları, immünolojik ve hücrel faktörler yer almaktadır(5).

İdrara ait özellikler

İdrar hem *invivo* hem de *invitro* koşullarda antibakteriyel korunma mekanizmaları içermektedir. İdrardaki en önemli inhibitör faktörler, idrar osmolaritesinin yüksekliği, yüksek üre konsantrasyonu, organik asit yoğunluğu ve idrar pH'sının düşüklüğü şeklinde bildirilmektedir. Üretrada bulunan anaerobik bakteriler sadece oksijen basıncının normal dışı düşüklük gösterdiği skarlı böbrek dokusunda, mesane tümörlerinde ve nekrotik böbrek papillomlarında üreme olanağı bulmaktadır (4,5,6).

İdrarda Tamm-Horsfall Proteini (THP) olarak tanımlanan üromükoidler, *E.coli*'nin üriner traktus epitel hücresine bağlanmasında yarışmacı antagonizma göstererek, bağlanmayı inhibe etmektedirler. (4,5,6).

Bakteriyel çoğalmayı kolaylaştıran glukoz ve serbest demirin idrarda olmaması bilinen koruyucu mekanizmalardan diğerlerini oluşturmaktadır (4,71).

Mesane ve mesane duvarına ait özellikler

İdrarın antibakteriyel aktivitesine ek olarak mesane içine ulaşan bakterinin temizlenmesi için pek çok koruyucu mekanizma vardır. Bunlar daha önce belirtildiği gibi, mesanenin tam ve periyodik olarak boşalması ile bakterilerin atılması, idrardaki bakteriyostatik ürünlerin varlığı ve mesane mukoza hücresindeki intrensek koruyucu mekanizmalardır (5,6).

Böbreğe ait özellikler

Böbreğin korteks bölgesi medüller bölgeye göre enfeksiyona daha dirençlidir (2,4). Gerek gram(-), veya gram(+) ve gerekse hematojen veya assendan yol ile gelen mikroorganizmaların böbreğin kortikal bölgesinde enfeksiyon oluşturması güçtür. Bu yüzden böbrek içine yapılan direkt enjeksiyonlarda korteks medüller bölgeye göre 10.000 kat daha

yüksek konsantrasyondaki bakteri ile enfekte edilebilmektedir. Medüller bölgede enfeksiyonun daha kolay ortaya çıkmasının nedenleri, düşük kan akımı, düşük pH, yüksek osmolarite ve yüksek amonyum konsantrasyonudur. Tüm bu faktörler lökosit kemotaksisini ters yönde etkilemekte, hücrel ve hümoral yanıtta bozukluğa neden olmaktadır (2,4).

ÜRİNER ENFEKSİYONLARI KOLAYLAŞTIRICI FAKTÖRLER

Yineleyen İYE'lu bazı hastalarda daha önce sözü edilen üropatojen ve üriner traktus epitel hücrelerine ait özellikler dışında hazırlayıcı faktörlerin de bulunduğu bilinmektedir (2,4,71).

Üretra anatomisi, uzunluğu

Kızlarda üretranın kısa olması nedeniyle asendan yol ile bakterilerin yayılımı daha kolay olup erkeklere oranla İYE'na daha yatkındırlar. Bu hipotez akla yatkın gözükse de herhangi yazılı bir kanıt yoktur. Dar üretra çapı bayanlarda yineleme için risk olarak bildirilmiş olmasına rağmen internal üretral çapın bakteriürik ve nonbakteriürik çocuklarda farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle normal üretra anatomisinin bakterinin mesaneye iletimindeki rolü net olarak anlaşılmamıştır (1,4,5).

Üriner obstruksiyon

Rastgele seçilmiş İYE'li çocuk popülasyonunda üriner obstruksiyon %10 gibi yüksek oranda saptanmıştır (52). Üriner obstruksiyonu olan hastalarda İYE etkeni olarak *E.coli* %1'den az sıklıkta saptanırken, *Proteus*, *Enterekok*, *Klebsiella*, koagulaz (-) Stafilokokal enfeksiyonlara %15'e yakın rastlanmaktadır.

İşeme bozukluğu

Normal üriner sistem anatomisine sahip çocuklarda anormal işeme şekli işeme bozukluğu olarak adlandırılmaktadır.. Bu hastalarda mesanenin tam boşaltılmamasına ve mesane içi basıncın arttığı durumlarda oluşan ikincil veziköüreteral reflüler nedeniyle İYE sıklığı artmış olarak saptanmıştır (4).

Kan grubu

Kan grubu antijenleri eritrosit ve üroepitel hücrelerin yüzeylerinde yer alan karbonhidrat yapısında moleküllerdir. Bu antijenler fimbriyal bakterilerin üroepiteller üzerinde yer alan karbonhidrat reseptörlerine bağlanmasını etkilemektedir. Tekrarlayan İYE olan kadınlarda lewis kan grubuna göre non-sekretuar ve resesif fenotipe daha sık rastlanmaktadır (4).

İmmunolojik faktörler

Yenidoğan bebeklerin immun sistemi düşük serum IgA ve Ig M titreleri nedeni ile görece olarak daha immatürdür. Ig G plasenta yoluyla bebeğe geçse de 6 aydan sonra serum düzeyi düşer. Lenfosit ve immunglobulinler anne sütü vasıtasıyla bebeğe geçtiği için anne sütü alan bebeklerin sekresyonlarında ve idrarlarında bulunan immunglobulin düzeyi adapte süt alan bebeklere kıyasla daha yüksek düzeylerde ve bakteriyel enfeksiyonlara daha az duyarlıdır(6).

Konağa ait yangısal yanıt

Üropatojen bakteriler üroepitel hücrelerine yapıştıktan sonra bu hücreleri uyarak yangısal bir yanıt oluştururlar ve sitokin ve kemokin salınımı başlar. İYE'li çocukların idrarında IL-8 ve IL-6 konsantrasyonları artmış olarak saptanmıştır (74,75). IL-8 nötrofil ve diğer yangısal hücrelerin idrar yolundaki enfeksiyon bölgesine göçlerini düzenler. Bunu yaparken üroepitel hücreleri üzerinde bulunan CXR1 ve CXR2 olarak bilinen iki ayrı reseptöre bağlanır. İYE'da bu reseptörlerin sentezi artar ve bağlanan IL-8 düzeyi, dolayısıyla göç eden lökosit sayısı ve bunların idrara geçmesi sonucu oluşan piyuri artar. Tekrarlayan İYE olan çocukların nötrofillerinde hücre yüzeyi CXCR1 sentezi ve CXCR1 spesifik mRNA düzeyi düşük saptanmıştır (76,77). Bazı E.Coli'lerde bulunan P fimbrialar, epitel hücrelerinden sitokin ve kemokin salımında Toll-like reseptör 4 ara yolunu kullanırlar (78). Fare deneylerinde toll-like reseptör 4 sinyal defekti olan hayvanların semptom geliştirme ve enfeksiyonu temizlemede yetersiz olduğu ancak bu hayvanlarda asemptomatik bakteriüri hastalara benzer şekilde renal bir hasarlanma olmadığı gösterilmiştir (79).

Prepisyum ve sünnet

Sünnetli çocuklarda İYE sıklığının sünnetsiz çocuklardan daha az oranda saptandığı ve sünnet ile İYE sıklığının azaldığı bir çok çalışmada bildirilmiştir (35,57). Sünnetin İYE sıklığını azaltmasındaki rolü tam olarak açıklanamasa da prepisyumun enteropatojen bakteriler için bir konak olabileceği, bakterilerin non keratinize prepisyum mukozasına tutunma yeteneklerinin artması olası hipotezler arasındadır.

Böbrek taşı

Üriner sistemde yer alan taşlar obstrüksiyon yaparak enfeksiyona yatkınlık sağlaması yanısıra, obstrüksiyon yapmadan, üriner sistem epitelinde yaptığı irritasyon sonucu bakterilerin tutunmasını ve kolonizasyonunu sağlayabilirler. Üriner sistem taşlarının %10-15'inde üreaz yapan proteus, staphylococcus, klebsiella, providencia, pseudomonas gibi mikroorganizmaların rolü olduğu bilinmektedir (80). Üreaz enzimi üreyi hidrolize ederek amonyum ve bikarbonat oluşturur, idrar pH'ı artar. Alkali idrarda magnezyum amonyum

fosfat (struvite) ve kalsiyum fosfat taşlarının oluşumu kolaylaşır. Bakterilerin taşın içine yerleşik olması ve antibiyotiklerin taşın iç kısımlarına ulaşmasının zorluğu nedeniyle taş varlığında enfeksiyonun eradikasyonu zordur. Taşlar enfeksiyonun tekrarlamasına neden olur. Bu mikroorganizmalarla enfeksiyon sırasında bazen radyolusen mukoid bir bileşik oluşur ve bu bileşik zamanla kalsifiye olarak radyopak bir taş veya struvit taşına neden olur. Bu taşlar pelvikaliksiyel sistemi tamamen doldurup “geyik boynuzu” adını alabilir, ciddi üriner obstruksiyon, piyenonefrit ve ürosepsise yol açarlar (80-81).

Üriner traktusa girişim

Üriner sisteme uygulanan girişimler de İYE'na neden olabilmektedir. Kısa süreli mesaneye sonda uygulamasında İYE %1-2 oranında iken, uzun süreli sonda uygulamalarında daha sık görülmektedir. Bakteriler kateter yüzeyine yapışarak kendini antimikrobiyal etkiden koruyan, bakteriyel glikokaliks, Tamm-Horsfall proteini struvitten oluşan bir tür karmaşık biyolojik kalkan oluştururlar (4).

Vezikoüreteral reflü

İdrarın mesaneden üreterlere geri akımı, vezikoüreteral reflü (VUR) olarak adlandırılır. Sağlıklı çocuklarda VUR sıklığı hakkında kesin bir bilgi olmamakla birlikte Hiraoka ve ark.'nın (82) yaptığı bir çalışmada sağlıklı yenidoğanlarda VUR oranı %0,8 olarak saptanmıştır. VUR'u olan ergen bireylerin yakınması olmayan çocukları VUR açısından tarandığında %9,6-66 arasında sıklıkta ailesel geçiş bildirilmiştir (83-85). Ailesel geçişi olanlarda PAX2, ROBO2,GDNF, RET, UPK1A, UPK1B gibi genlerde mutasyon saptansa da bu mutasyonlar toplumlara göre değişmektedir. Ailesel geçiş bildirilip bu mutasyonların saptanamadığı vakalar da vardır (86-88).

İYE geçiren çocuklarda VUR sıklığı %21,7-61 arasında değişmektedir (89-92). VUR sıklığı özellikle bebeklik döneminde erkek cinsiyette daha fazla görülür (83,89,93). VUR ile skar arası ilişki iyi bilinmektedir. VUR'u olan çocukların %40-50'sinde DMSA'da fokal parankimal defekt veya skar tespit edilmiş olup VUR derecesi arttıkça ve çocuğun yaşı küçüldükçe skar gelişme riski daha yüksek saptanmıştır (90,91,94). VUR idrarı ve bakteriyi böbrek pelvisine ulaştırırsa da enfeksiyonun pelvisten kortekse yayılımından intrarenal reflü sorumlu tutulup, skar gelişiminde intrarenal reflü patogenezi öne sürülmüştür. Buna göre renal papillalar iki farklı morfolojiye sahiptirler. Basit papillalarda toplayıcı kanallar konveks bir yüzeye açılır ve pelvis içi basınç arttığında toplayıcı kanal ağızları kapanır ve reflü engellenir. Reflüye izin veren bileşik papillalar, basit papillaların birleşiminden oluşur, konkav bir sınırla pelvise açılırlar, dolayısıyla pelvis içi yüksek basınç varlığında intrarenal

reflüye izin verirler. Bu bileşik papillaların skarların sık görüldüğü böbrek alt ve üst uçlarında olması skar gelişimdeki rollerini desteklemiştir (95).

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU TANISI VE KLİNİĞİ

Çocuklarda İYE tanısı koymak enfeksiyona ikincil gelişen kısa ve uzun dönem yan etkilerin de önüne geçmek adına önemlidir.

İYE’da klinik bulgular enfeksiyon tutulum yeri, şiddeti, oluşan sistemik cevap ve hastanın yaşı, daha önce geçirilen İYE varlığı, enfeksiyonun süresi, altta yatan anatomik anomalinin varlığına göre değişmekle birlikte oldukça geniş bir pencereye sahiptir. Asemptomatik olabildiği gibi, özellikle yenidoğan döneminde hayatı tehdit edebilecek ciddiyette septisemi veya şok ile seyredebilir.

Yenidoğan döneminde ve 3 ay altındaki bebeklerde pyelonefrite bağlı septisemi görülme riski vardır. Sık olmamakla birlikte enfeksiyon meninksler dahil diğer organlara yayılabilir. Bu durumda klinik bulgular taşikardi, taşipne, ateş, hipotansiyon, siyanoz, kusma, sarılık, letarji, dolaşım kollapsı gibi sistemik tutulumu gösteren bulgulardır. Ciddi enfeksiyonlarda asid-baz ve elektrolit dengesinin, özellikle dehidratasyon ve hiponatreminin, akut böbrek yetmezliğinin yakın takibi mutlaka yapılmalıdır. Piyelonefritin akut döneminde idrarı konsantre etme yeteneği bozulduğu için septisemiye ikincil uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı yenidoğan döneminde nadir görülür.

Piyelonefrit varlığında tutulan böbrekler şiş ve hassastır. Nadiren palpe edilebilir. Daha nadir de olsa renal ven trombozu bu yaş döneminde ele gelen şiş ve büyük böbrek varlığında mutlaka düşünülmelidir. Hafif seyreden enfeksiyonlarda beslenme gücü, kilo alamama tek başına bulgu olabilir. Karın cildinde gerginlik, diyare gözlenebilir (1-4).

Süt ve oyun çocuğu döneminde çocuk yakınmalarını henüz sözel olarak ifade edemiyorsa ailenin farkındalığı ve yakınmaları yorumlayabilmesi önemlidir. Bu nedenle klinik bulgular subjektiftir. Bazı aileler idrarda kötü koku, idrar renginde bulanıklık, koyuluk tarifleyebilirler. Ağlama, huzursuzluk, karın ağrısı ve diyare sıktır. Uzun süren enfeksiyonlarda letarji, kilo alamama görülebilir (1-3). Piyelonefrit durumunda yakınmalara sıklıkla ateş eklenir.

Okul öncesi çocukluk döneminde çocuk yakınmalarını sözel olarak ifade edebilir. Bu dönemde özellikle kız çocuklarda sistit oranı yüksektir. Dizüri ve suprapubik ağrı sistitte en sık ifade edilen yakınmalar arasında yer alır (3). İdrar inkontinansı bir başka sistit bulgusu olup özellikle kız çocuklarda sık rastlanır. Makroskopik hematüri sistite bağlı görülebilen bir

başka klinik bulgudur (96). Piyelonefrit varlığında ateş, kostovertebral açığı hassasiyeti, yan ağrısı klasik bulgular arasındadır ancak görülmesi şart değildir.

İYE tanısı için ideal olan yöntem idrar kültürü olmakla birlikte idrarın alınma tekniği, çocuğun yaş grubuna göre anlamlı kabul edilen koloni sayısı değişmektedir. Alınan kültür hemen ekilemeyecekse +4C°'de 24 saat saklanabilir. Laboratuvara ulaşırken de bu ısıda dondurulmadan tutulması gerekmektedir (4,5).

İdrar strip bakışı

Daldırma stripler günümüzde yaygın kullanılır ve bakteriüri ve piyüri tespit etmede oldukça duyarlıdır. Piyüri ve bakteriürinin bir arada bulunması İYE tanısını desteklerken, piyuri bulunmaması İYE tanısını dışlatmaz.

Griess nitrat redüksiyon testi bakterilerce nitratın nitrite çevrilmesine dayanan basit bir testtir. Bazı gram pozitif mikroorganizmalar ve bazı Pseudomonaslar bu enzimi sentezleyemedikleri için yanlış negatif sonuç verebilirler. Diyetteki nitrat eksikliğinde, özellikle küçük çocuklarda sık işeme sonucu idrar mesanede yeterli süre (yaklaşık 3 saat) beklemediği durumlarda ve idrarda yüksek askorbik asit varlığında yanlış negatiflik olabilir (4).

İdrar mikroskopisi

İYE açısından anlamlı piyüri santrifuj edilmemiş idrarda mikroskop ile erkeklerde 10/μL, kızlarda 50 μL'nin üzerinde lökosit saptanmasına denir. Santrifuje edilmiş idrarda bir mikroskop alanında 10 lökosit/alan (hpf) görülmesinin İYE açısından gerçek pozitiflik oranı %77 gerçek negatiflik oranı %11'dir (3). Semptomatik İYE'lerinde piyüri %80-90 görülürken, her zaman İYE ile ilişkili değildir. Vücudun herhangi bir yerinde enfeksiyon varsa, ateşli çocuklarda, vaginadan kontaminasyon varlığında da piyuri görülebilir.

Bakteriüri

Santrifüj edilmemiş idrarda gram boyamada herhangi bir bakteri görülmesi İYE tahmininde altın standart olarak kabul edilir. Gorelick ve Shaw'ın (42) çalışmasında bu yöntemin gerçek pozitiflik oranı %97 (yüksek duyarlılık), yanlış pozitiflik oranı %0,5 (yüksek özgünlük) olarak saptanmıştır.

ALT VE ÜST İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARININ AYIRICI TANISI

Patogenezi, tedavisi ve prognozu farklı olan alt ve üst İYE ayırıcı tanısını yapmak büyük önem taşımaktadır. Bu ayırıcı tanıyı yapmak için pek çok direkt ve indirekt tetkik önerilmiştir(1,4)

İYE'un lokalizasyonunu belirlemede nonspesifik olan klinik bulgulardan yararlanmak mümkün olmasına karşın, üst İYE'larında genellikle sistemik bulgular görülür. Karın ağrısı, yan ağrısı, ateş, kusma, büyüme geriliği, solukluk bu bulgulardan en sık karşılaşılanlardır. Alt ve üst İYE ayırımında klinik yönünde olan kriterler ilk kez Jodal (97) tarafından tanımlanmıştır. Bu kriterler modifiye edilerek aşağıda tanımlanmıştır.

1. Ateş yüksekliği (Aksiller ateş > 38.5°C)
2. Sedimantasyon hızının artışı (Sed. > 35 mm/saat)
3. CRP seviyesinin yükselmesi (CRP > 25 ng/ml)
4. Böbreğin konsantrasyon yeteneğinin yaş ile orantılı olarak azalması
5. DMSA'da değişiklikler.

Bu kriterlerden 3 ve daha fazlasını taşıyan veya konsantrasyon yeteneğinin azalması ile DMSA'de değişiklik saptanan olgular üst İYE olarak değerlendirilir.

Üst İYE'larının neden olabileceği renal skar göstermede günümüzde DMSA (Tc99-Dimerkaptosüksinik asit) kullanılmaktadır. DMSA veya bilgisayarlı tomografide skar saptanması üst İYE olduğunu gösterir (2-4).

İmmüno floresan tetkikle böbrek kaynaklı bakterilerin IgG antikorları ile kaplı olduğunun gösterilmesi esasına dayanan ve konağın spesifik immün yanıtını değerlendirmede kullanılan antikor kaplı bakteri testi alt ve üst İYE ayırımında oldukça hassas bir testtir (1-4,98-99). Doku invazyonu yapan bakterilerin neden olduğu lokal antikorlar ile kaplanması ve bunların anti-human immunglobulinler kullanılarak gösterilmesi esasına dayanır. Pozitif oluşu idrar ile atılan bakterilerin en az %25'nin floresan boya tutması olarak kabul edilir, üst İYE'nu düşündürür. Thomas ve Forland (98) piyelonefritik olguların %99'unda bu testin pozitif olduğunu bildirmiştir. Prostatit, diabetes mellitus, renal homograft ve üriner kateterli olgularda yanlış pozitiflik olabileceği gibi alt İYE'lerde %20'e varan pozitiflik de bildirilmiştir (100).

Prokalsitonin (PCT) 116 aminoasidden oluşup, kalsitonin öncüsüdür. Sağlıklı kişilerde, kronik yangısal durumlarda ve viral enfeksiyonlarda plasma düzeyi 0,1-0,5 ng/ml altında saptanmış olup, bakteriyel endotoksinlerine cevap olarak plasma düzeyi artar, 2ng/ml üzerinde düzeyler ciddi bakteriyel enfeksiyon, sepsis ve çoklu organ yetmezliğini düşündürür (101-102). Üst üriner sistem enfeksiyonunda alt üriner sistem tutulumuna göre anlamlı derecede artar bu nedenle sistit, piyelonefrit ayırıcı tanısında kullanılabilir (103-104).

Serum interlökin 1,6 (IL-1, IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) akut piyelonefritte sistite göre daha yüksek düzeyde bulunan proinflamatuvar sitokinlerdir (104).

Serum IL-6 düzeyi artışı DMSA'da tutulum defekti olan, akut faz reaktantları yüksek olan İYE'lu çocuklarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (106-107). Maliyeti nedeniyle bu tetkikler araştırma bazında bakılmaktadır.

İYE'nunda bakterinin invazyonuna karşı oluşan özgün immün yanıtın varlığı üst İYE'nu gösterir iken, alt İYE' larında invazyon olmadığı için immün yanıt yoktur. Gram (-) basillerin "O" antijenine karşı spesifik serum antikorları normal serumda düşük titrelerde bulunurken en az 4 katlık yükselme saptanması üst idrar yolu enfeksiyonu göstergesidir (1,3,5,73).

İdrar laktik dehidrogenaz (LDH) izoenzimleri, N-asetil-β-D-glukozamin ve idrar beta-2 mikroglobulin de akut piyelonefritte idrarda arttığı gösterilmiştir (108,109,110).

İYE tanısında ayrıca indirekt metod olarak Tamm-Horsfall Proteinine (THP) karşı antikor oluşumu kullanılmaktadır. Ig G ve IgA anti-Tam-Horsfall glikoprotein antikorları akut pyelonefrit ve özellikle vezikouretral reflü varlığında anlamlı konsantrasyonda saptanmıştır(111).

Direkt yöntemlerden böbrek biyopsisi, üreteral kateterizasyon ve mesane yıkama örnekleri vardır. Bu direkt yöntemler güvenilir sonuç vermelerine karşın çocuk yaş grubunda uygulama zorluğu nedeniyle pek kullanılmamaktadır (1).

İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNUN ÜRİNER TRAKTUSA ETKİLERİ

Özellikle çocuklarda İYE'nun böbrekte ve üriner traktusta akut, geçici veya bazen de kalıcı etkileri olabileceği gösterilmiştir (2).

A-Enfeksiyonun üriner sisteme olan akut etkileri

Akut piyelonefritteki yangı böbrekte ödeme ve büyümeye, sonuçta böbrek kan akımının ve boyutlarının artışına neden olur. Tractman ve Kahn (112), akut piyelonefrit seyriinde glukoz atılımında, beta-2 mikroglobulin ve üriner enzimlerdeki geçici artışın, geçici tübüler hasarın bir göstergesi olduğunu bildirmiştir. Akut enfeksiyon sırasında oluşan geçici vezikouretral reflü mesane duvarının ve üreter orifisin ödeminin bir sonucudur (113).

B. Enfeksiyonun üriner sisteme olan kronik etkileri

İYE'larının uzun süreli etkilerinin özellikle küçük yaş gruplarında daha fazla olduğu, özellikle vezikouretral reflü varlığında renal büyümenin durduğu, enfeksiyonun renal skar gelişimi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (1,2,4). Böbrekte görülen etkilenmenin, çocukta ilk

enfeksiyon atağının görüldüğü yaş ile orantılı olduğu, bunun vezikoüreteral reflü varlığı ve derecesinden daha önemli olduğu saptanmıştır (2-4,95).

İYE birinci atağından sonra skar gelişmiş böbrek ikinci enfeksiyona daha da duyarlı hale gelmektedir. Çünkü gelişen skar, yapısal yatkınlığı olması nedeniyle papillary distorsiyon ve alterasyon ile konveks hale getirir. Akut pyelonefrite bağlı renal skar gelişimi konağın enfeksiyona cevabına bağlıdır. Mesane içine E.coli verilen IL-8 reseptöründen yoksun edilmiş farelerde nötrofil göçü gözlenmiş ancak nötrofiller epitel altında kümelenerek mukozal bariyeri geçememiş ve bakterileri öldürmemişlerdir. Sonuçta böbrekler şişmiş, nötrofil abseleri gelişmiş ve renal skar oluşmuştur. Kontrol grubunda ise enfeksiyon başarı ile temizlenmiştir(79)

Skar yaygın hale gelirse lokalize olan fibrozis nedeniyle bazı bölümlerde böbrek kan akımında azalma meydana gelecek dolaşımı daha iyi hale getirmek amacıyla, kan basıncını artırma yönüne gidecektir. Bu olay plazma renin aktivitesini artırma ile sonuçlanacak ve hastaların %5-30'unda hipertansiyon kliniği gelişecektir. Renal hipertansiyon tetiği çekecek, organizmada geri dönüşlü olmayan bulgular ortaya çıkabilecektir (2,95). İYE ve reflü nefropatisi KBY'nin önlenemez nedenleri arasında olup ülkemizde bunlara ikincil KBY gelişme oranı %19,5 gibi yüksek bir orana sahiptir (7).

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARDA İSTENEBİLECEK RADYOLOJİK İNCELEMELER

İlerleyici böbrek hasarlanma riski olan çocukların erken tanınması, tıkanıklık, böbrek hipoplazisi veya displazisi gibi anomalilerin saptanması önemlidir. Bu tür doğumsal anomalisi olan çocukların doğumdan itibaren böbrek fonksiyonları azalmış olup araya giren İYE'ları da böbrek fonksiyonlarının daha da azalmasına ve kronik böbrek yetmezliğine gidişe neden olur. Pyelonefrite bağlı gelişen renal hasarlanma için risk faktörleri arasında tıkanıklık, vezikoüreteral reflü varlığı, enfeksiyon geçirme yaşı, tedavinin gecikmesi, geçirilen piyelonefrit ataklarının sayısı, *E.coli* dışındaki bakteriler ile enfeksiyon geçirme yer alır.

Hangi çocuğa, ne zaman, hangi görüntüleme yönteminin seçileceği önemlidir. Bu açıdan farklı yaklaşımlar söz konusudur. Amerikan Pediatri Akademisi 2 yaş altında İYE tanısı alan tüm çocukların ultrasonografi ve voidingsistoüretrografi (VCUG) veya radyonüklid sistografi (RNC) ile taranmasını önermiştir (39). Bazı kaynaklar ultrasonografi ile birlikte öncelikle teknesyum 99-m dimerkaptosüksinid asid sintigrafisi (DMSA) çekilmesini, DMSA normal ise voidingsistoüretrografi istenmemesini, DMSA'da renal lezyon varsa vezikoüreteral reflü araştırılmasını önerir (114,115). Ateşli İYE sonrası hemen VCUG veya

RNC çekilmesi, VUR'lu hastalarda enfeksiyondan 6 ay sonra, VUR'u olmayan hastalarda en az iki ateşli İYE ardından veya tek ateşli İYE olmasına rağmen antibiyoterapiye geç başlandı ise DMSA çekilmesini öneren araştırmalar da mevcuttur (116).

Renal Ultrasonografi

USG üst üriner sistemin dilatasyonu, renal parankimdeki ciddi kayıplar, major mesane anomalilerini gösterebilme yetisine sahip bir görüntüleme yöntemidir. Ancak ureter ve uretra anatomisi hakkında yeterli bilgi vermez. Amerikan Pediatri Akademisi 2 yaşın altında ateşli İYE geçiren tüm çocuklara USG önermektedir. USG'nin VUR'u saptamada duyarlılığı %37,5 ve %24,7, özgüllüğü %76,6 ve %85,4 olarak bulunmuştur (69,117-119). USG'nin böbrek hasarını tespit etmede DMSA'ya göre duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmış, duyarlılığı %37-100 arasında, özgüllüğü %65-99 arasında bulunmuştur(69,119).

Sonuç olarak renal USG ilk enfeksiyonda çekilmesi tartışmalı olmasına rağmen, böbrek hasarını ve VUR'u saptamada yüksek özgüllüğü olduğu ve kolay yapılabilir olması, girişimsel bir yöntem olmaması nedeniyle ileri tetkik gereken çocuklarda ilk yapılması gereken incelemedir.

Voidingsistoüretrografi (VCUG)

Mesane ve uretra dahil anatomik yapı hakkında bilgi veren ancak özellikle gonadlara radyasyon maruziyeti gibi ciddi etkileri olan bir görüntüleme yöntemidir. Vezikoureteral reflü, infravezikal obstruksiyon, erkek çocuklarda posterior üretral valv varlığını gösterir. İYE esnasında olan geçici VUR'lar nedeniyle İYE'nundan 4-6 hafta sonra çekilmesi önerilmektedir. Kateterizasyona bağlı VCUG sonrası enfeksiyon gelişme riski taşımakla birlikte bu risk %1,7 civarında bildirilmiştir (120). Halen vezikoureteral reflü tanısında altın standart olarak kullanılmaktadır.

Radyonüklid sistografi (RNC)

VUR tanısı amaçlı kullanılır, vezikosistoüretrografiye alternatiftir. Direkt ve indirekt olarak iki yöntemle yapılabilir. VCUG ile karşılaştırıldığında reflüyü saptama duyarlılığı değişkendir (121,122). Direkt RNC mesane kateterizasyonu gerektirir ve radyonüklid madde kateter yoluyla verilir. İndirekt RNC ancak tuvalet eğitimi almış çocuklarda çekilebilir, radyonüklid madde İV yolla verilir. Radyasyon dozu VCUG'a göre daha 50-100 kat azdır (138,121,123). Bazı reflülerin sadece mesanenin dolum fazında saptanması ve indirekt yöntemde mesanenin dolum fazının görüntülenememesi nedeniyle VUR'ların bir kısmı indirekt yöntemle atlanabilir. Direkt yöntemde dolum ve boşaltma fazında sürekli görüntü

alındığı için VCUG ile atlanma ihtimali olan intermittan atakları yakalama şansı daha yüksektir (121,123). Direkt yöntemin en önemli dezavantajı alt genitoüriner anatomiyi detaylı gösterememesi dolayısıyla postüretal valvı gösterememesidir. Bu nedenle anatomik bilginin gerekli olmadığı sadece reflü tanısının dışlanması gereken olgu veya kız çocuklarda, daha önce reflü tanısı almış çocukların izleminde kullanılması önerilir (121-123).

Dimerkaptosüksinik asid ile statik böbrek sintigrafi (DMSA)

Renal skar saptamada intravenöz pyelografi (İVP)'nin yerini almıştır. Akut enfeksiyon esnasında çekildiğinde, geçici hasarlanmada, böbrek sınırlarının normal olduğu kısmi tutulum azalması şeklinde bulgu verir. Kalıcı hasarlanmada ise radyoizotop tutulumunun kısmi veya yaygın azalması yanısıra korteksin düzleşmesi bazen klasik skar bulgusu olan kama şekilli parankimal lezyonlar olarak bulgu verir. Enfeksiyondan 6 ay sonra çekildiğinde kalıcı skarı gösterir (123). Renal skar Goldraich derecelendirilmesine göre (1) dört evrede tanımlanmıştır Tip1'de ikiden az alanda skar alanı vardır. Tip 2'de ikiden fazla alanda skar olup aralarda normal böbrek parankimi vardır. Tip 3'de böbreğin yaygın hasarlanması vardır. Tip 4'de son dönem küçük böbrekler vardır, böbrek fonksiyonları <10'nun altındadır, DMSA'da tutulum az veya yoktur.

Merkaptoasetiltriglisin renografi (MAG-3)

Üriner yollar boyunca akımı gösterir, böbrek fonksiyonları hakkında kabaca fikir verir ve fonksiyonun böbreklere dağılımı hakkında bilgi verir.

Manyetik rezonans ürografi (MRU)

Üriner traktusu değerlendirmede kullanılan yeni bir tetkik olup iyonize radyasyon içermediği için oldukça avantajlıdır. Piyelonefritik lezyonların saptanmasında duyarlılık ve özgüllüğü %91 ve %89 olarak saptanmış olup DMSA ile aralarında istatistiksel fark bulunmamıştır. Akut pyelonefritin erken döneminde piyelonefritik lezyonu ve geçici renal hasarı göstermede DMSA'a göre daha üstün bulunmuştur ancak bu yöntemle olan deneyimler henüz kısıtlı olup maliyeti yüksektir (124).

İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ

İYE'da antimikrobiyal tedavi amaçları akut enfeksiyonu temizlemek, ürosepsisi önlemek, renal hasarlanlamayı azaltmaktır. Seçilecek ilaçlar enfeksiyon başlangıcında ampirik olmakla birlikte o toplumundaki mikroorganizmaların duyarlılık durumuna göre değişir. Mikroorganizma tespit edildikten sonra mutlaka duyarlı olduğu daha dar spektrumlu antibiyotiklere geçilmelidir. Son zamanlarda amoksisilin ve ampisilin tedavisine %75'a varan direnç bildirilmekte olup, klavunik asit eklenmesi ile bu direnç azalmaktadır. Bazı bölgelerde

trimetoprim-sulfametaksazol'e %50'e varan direnç bildirilmiştir (71,125-127,128). Genellikle idrar tedavi başlandıktan 24 saat sonra steril hale gelir.

Piyelonefritte tedavi

İlk 3 ayda tedavi: İYE tanısı alan yenidoğanlar (bir ayın altı) mutlaka hasteneye yatırılarak ve İV yolla tedavi edilmeli, kan ve BOS kültürleri alınarak sepsis ve menejit ekarte edilmelidir. Parenteral tedavi klinik olarak hasta düzeline dek (3-7 gün) devam edilmeli, ardından oral yolla 10-14 güne tamamlanmalıdır. Bu yaş grubunda seçilecek ampirik tedavi *Group B Streptococcus*, *Enterococcus* ve Gram(-) organizmaları kapsaması amaçlı ampisilin ve gentamisin şeklinde ikili kombine olarak seçilebilir. Tek başına sefotaksim veya Sefotaksim+gentamisin diğer bir alternatiftir.

Daha büyük çocuk ve adolesanlar

Oral olarak 14 gün veya 3-4 günlük parenteral tedavi ardından oral tedaviye geçilebilir. Tedavinin 7 veya 14 güne tamamlanması önerilmektedir.

Sistit tedavisi

Komplike olmayan sistitlerde oral antibiyotikler genelde yeterli olup süre pyelonefritlerden daha kısadır, 5 günlük tedavi genelde yeterli bulunmaktadır. Üriner traktus anomalisi bulunmayan çocuklarda kısa dönem antibiyoterapinin İYE rekürrensinde, dirençli mikroorganizma gelişiminde uzun dönem tedaviye göre farkının olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tek doz tedavi ise çocuklarda tedavide yetersiz bulunmuştur.

Antibiyotik profilaksisi

Renal skar gelişme riski yüksek olan üst üriner traktusun genişlemiş olduğu vezikoüretal reflülü çocuklar ve yineleyen akut piyelonefritli çocuklarda uzun dönem düşük dozlu antibiyotik kullanılması önerilir. Tekrarlayan sistit ataklarında da önerilebilir. İYE başlangıcında erken tedavi ile uzun süre profilaksi alımının uzun dönem böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma yoktur. Renal hasarlanmayı önleyen en önemli faktör aileyi İYE semptomları hakkında bilgilendirmektir. Profilaksi genelde gece tek doz olarak verilir. Antibiyotik seçiminde antibiyoterapiye yüksek direnç olmaması, antibiotiğin çok kısa sürede atılmamasına dikkat edilmelidir.

HİPERKALSIÜRİNİN TANIM VE EPİDEMİYOLOJİSİ

İdrarla günlük olarak 4 mg/kg'ın (0,1 mmol/kg/gün) üstünde kalsiyum atılmasına hiperkalsiüri (HK) denir. Günlük idrar toplamanın zor olduğu çocuk yaş grubunda günlük kalsiyum atılımı yerine tek idrar kalsiyum atılımının kreatinin atılımına oranı ($U_{Ca/kr}$) da tanıda kullanılır. $U_{Ca/kr}$ 0,21-0,24 üstünde olması HK olarak tanımlanmaktadır (8-12).

Çocuklarda HK sıklığı % 0,6-12,7 arasında değişmekte olup, ülkemizde ise % 2,8-12,5 arasında bildirilmiştir (13-27). İlimizde daha önce yapılan bir çalışmada HK sıklığı %9,6 olarak saptanmıştır (129). Bu farklılıklar yaşanan coğrafi bölgelerin değişikliği, farklı beslenme alışkanlıkları gibi kalsiyum atılımını etkileyen faktörlerin çeşitliliğine bağlanmaktadır.

HİPERKALSIÜRİ TANISI

Çocuklarda hiperkalsiüri tanısı 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına veya tek idrarda Ca/Cr oranına bakılarak yapılmaktadır. 24 saatlik idrar toplamanın çocuklarda zor olması nedeniyle tek idrarda $U_{Ca/kr}$ oranı erişkinlere göre daha sık kullanılmaktadır (24-25).

İdrarda günlük olarak atılan kalsiyum miktarının 4 mg/kg'ın (0,1 mmol/kg/gün) üstünde olması HK olarak tanımlanmaktadır (8-12). Tek idrarda $U_{Ca/kr}$ oranının 0,21'in üzerinde olması hiperkalsiüri olarak kabul etmektedirler (13-16). Fakat 0,17 gibi daha düşük bir değeri (17) kullananlar olduğu gibi 0,25-0,28 gibi daha yüksek değerleri hiperkalsiüri için sınır olarak kullanan araştırmacılar bulunmaktadır (18-20).

$U_{Ca/kr}$ 'in üst sınırı için önerilen bu farklı değerlerin çalışma gruplarındaki olguların yaş, ırk, iklim, güneş ışınları ile karşılaşma, içilen suyun mineral içeriği beslenme alışkanlıkları ve yaşanan coğrafi bölge farklılıklarından kaynaklandığı bildirilmektedir (130,131).

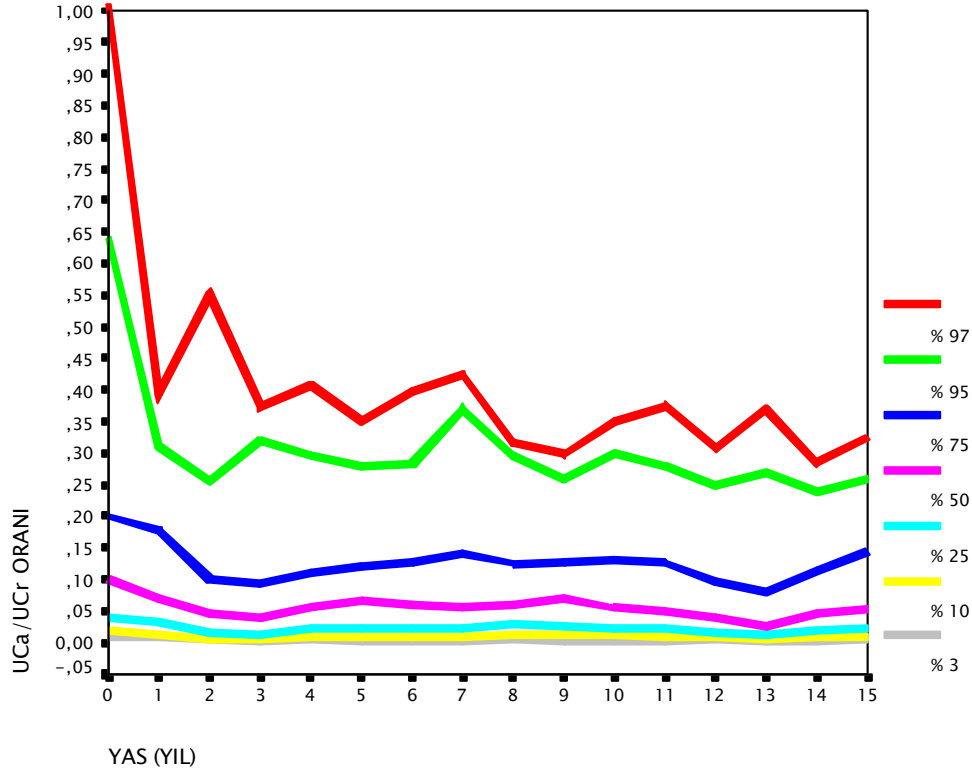
Bazı araştırmacılar sabah ikinci ve öğleden sonraki iki saatlik idrardan $U_{Ca/kr}$ oranının hesaplanmasının 24 saatlik kalsiyum atılımını en iyi yansıttığını bildirirken (131,132), rasgele alınan idrar örneğinde $U_{Ca/kr}$ bakılmasını veya sabah ilk veya ikinci idrarda $U_{Ca/kr}$ bakılmasını önerenler de olmuştur (15,130,131). Bir çok araştırmacı $U_{Ca/kr}$ oranının 0,21'in üzerinde olmasını hiperkalsiüri olarak kabul etmektedirler (13-16).

Bölgemizde daha önce yapılan bir çalışmada Aydın ilini oluşturan 16 ilçe ve merkez ilçe olmak üzere 17 bölgeden nüfusları ile orantılı olarak seçilen 0-15 yaş arası 2252 çocukta

bakılan sabah ikinci tokluk idrarında $U_{Ca/kr}$ bakılmıştır. HK sınırı $U_{Ca/kr}$ için 0,21 alındığında Aydın ilinde HK sıklığı % 9,6 olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan çocukların, tüm yaş gruplarına göre $U_{Ca/kr}$ yüzdelerik değerleri hesaplanıp, grafikleri çıkarılmıştır (tablo 2, şekil 1) (129). Bir çok çalışmada HK sınırı olarak kullanılan 0,21 değerinin tüm çalışma grubunun % 90 değerine uyduğu saptanmıştır.

Tablo 2. Tüm yaş gruplarının $U_{Ca/kr}$ değerlerinin referans yüzdelerik değerleri (129)

Yaş grubu (yıl)	% 3	% 5	% 25	% 50	% 75	% 90	% 95	% 97
0-11 ay	0.010	0.010	0.020	0.100	0.200	0.460	0.640	1.010
1	0.008	0.009	0.013	0.070	0.177	0.250	0.309	0.394
2	0.004	0.005	0.016	0.045	0.100	0.196	0.256	0.550
3	0.002	0.004	0.014	0.040	0.095	0.198	0.319	0.373
4	0.004	0.007	0.021	0.057	0.110	0.191	0.296	0.407
5	0.002	0.004	0.023	0.066	0.120	0.203	0.280	0.350
6	0.003	0.005	0.023	0.059	0.127	0.227	0.283	0.398
7	0.003	0.006	0.022	0.056	0.141	0.230	0.370	0.424
8	0.005	0.007	0.030	0.060	0.126	0.204	0.295	0.315
9	0.003	0.010	0.026	0.070	0.126	0.192	0.258	0.298
10	0.004	0.009	0.024	0.055	0.132	0.205	0.299	0.350
11	0.004	0.005	0.023	0.048	0.126	0.248	0.280	0.375
12	0.005	0.004	0.017	0.040	0.097	0.180	0.248	0.307
13	0.002	0.007	0.012	0.027	0.081	0.164	0.268	0.370
14	0.004	0.004	0.020	0.047	0.11	0.175	0.240	0.285
15	0.004	0.005	0.023	0.052	0.145	0.217	0.258	0.325
TOPLAM	0.004	0.006	0.021	0.052	0.122	0.206	0.283	0.398



Şekil 1.Olguların U_{Ca}/U_{Cr} oranlarının referans yüzdelik eğrileri (129)

HİPERKALSIÜRİ ETİYOLOJİSİ

HK bilinen bir nedene bağlı olmadan da gelişirse birincil (idiopatik), çeşitli klinik ve patolojik nedenlere bağlı gelişirse ikincil olarak adlandırılır (8,9,11). İkincil HK nedenleri hiperkalsemik ve normokalsemik durumlar olmak üzere ikiye ayrılır. Çocuklarda HK nedenleri ana başlıklar altında şöyle sınıflandırılabilir (129).

a) Normokalsemik Hiperkalsiüri:

- Absorbtif tip hiperkalsiüri
- Renal hiperkalsiüri

*İdiopatik

*İkincil:

1. Loop diüretikleri
2. Fosfat eksikliği
3. Distal renal tübüler asidozisi de kapsayan asidozis:
 - Artmış protein alımı
 - Ketojenik diyet
 - Metabolik asidoz

4. Hipofosfatemik riketsle birlikte olan herediter hiperkalsiüri
5. CLCN5 klorid kanal mutasyonu (Dents hastalığı)
6. Seyberth sendromu
7. Prostaglandin E infüzyonu
8. Bartter sendromu
9. Hiperprostaglandin E sendromu
10. Ekstremitte kırıkları
11. Kurşun zehirlenmesi
12. Fankoni sendromu
13. Uygunsuz ADH salınımı
14. Ekstrasellüller sıvı artışı
15. Jeneralize tübüler disfonksiyon
16. Metilksantinler
17. Hipomagnezemi

- Bilinmeyen mekanizmalar:

1. Juvenil kronik artrit
2. Diabetes mellitus
3. Kistik Fibrozis
4. Medüller sünger böbrek
5. Wilson hastalığı
6. Kortikosteroid tedavisi
7. Total parenteral nütrisyon
8. Hipo-hipertiroidizm

b)Hiperkalsemik Hiperkalsiüri :

- Hareketsizlik
- Vitamin D intoksikasyonu
- Endokrin hastalıklar :
 - * Hiperparatiroidizm
 - * Hipertiroidizm
 - * Hiperadrenal kortikoidizm
- Sarkoidoz
- Malignensi

- İdiyopatik infantil hiperkalsemi
- Kalsiyum glukonat tedavisi
- Williams Sendromu
- Yenidoğanlarda subkutan yağ nekrozu
- Jansen Sendromu
- VİPOMA
- Vitamin A toksitesi
- Süt alkali sendromu
- Lityum tedavisi

Çocukluk çağındaki en sık ikincil HK nedenleri arasında hareketsizlik, diüretik tedavisi, yüksek doz ya da uzun süreli steroid kullanımı sayılabilir (9).

İDRARLA ATILAN KALSİYUMUN GERİ ALINIMINI VE ATILIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1. Serum Kalsiyum Değerinin Artması:

Glomerüllerden filtre olan kalsiyumun miktarı serum ve glomerüler filtrattaki kalsiyum konsantrasyonu ile doğru orantılı değişir. Ca'un serum konsantrasyonu ve filtre olan kalsiyum arttığı zaman idrarla atılan kalsiyum miktarı da artar (10,11).

Diyet ile Ca alınımı: Diyet ile fazla alınan kalsiyumun çoğu dışkı ile kaybedilir, ancak renal kalsiyum atılımında da artış olur (80).

Ca tedavisi: Kan kalsiyum konsantrasyonu arttırarak böbrekten filtre edilen kalsiyumun artmasına neden olur.

Vitamin D intoksikasyonu: 1,25-(OH)₂D kemikten kalsiyum salınımını, barsaktan kalsiyum emilimini arttırarak filtre olan kalsiyumun artışına ve HK gelişmesine neden olduğu iddia edilmektedir. Vitamin D'nin hiperkalsiüri yapma nedeninin PTH aktivitesinin baskılanması olabileceği de düşünülmektedir (80,133)

Hareketsizlik: Hareketsizlik kalsiyumun kemiklerden rezorbsiyonuna ve buna bağlı HK'e neden olur (80)

Ekstremitte kırıkları: Çocuklarda ve adölesanlarda istirahat gerektiren ekstremitte kırıklarında hiperkalsemi ve HK görülür. İskelet yapım ve yıkımının bu yaş grubunda erişkinden hızlı olmasının yansıması olabilir (10).

İdiyopatik infantil hiperkalsemi: Şaşılık, hipertansiyon, radyoulnar sinostoz, inguinal herniler, kifoza, patella lokalizasyonunda değişiklik ile seyreden hiperkalseminin gözüktüğü bir hastalıktır. HK hiperkalsemiye bağlıdır (10).

Malignensiler: Litik kemik metastazlarına, paratiroid hormon ilişkili peptidin ektojik üretimine veya 1,25 (OH)₂ D vitamininin ektojik üretimine bağlı hiperkalsemi nedeni ile HK meydana gelir (10).

Williams sendromu: Bu sendrom supralavüler aort stenozu, özel yüz görünümü (şeytan benzeri), hayatın ilk yılı boyunca süren hiperkalsemiyi ve HK kapsar. Hastalığın patogenezi bilinmemektedir ancak 25 hidroksi D vitamini düzeylerinde artma saptanmıştır (10).

Deri altı yağ nekrozu: Önemli doğum travması olan gestasyon haftasına göre küçük iki çocukta ve yaygın su çiçeği veya büyük travmalarla beraber olan deri altı yağ nekrozlarında hiperkalsemi bildirilmiştir (10).

Jansen Sendromu: Bir tür metafizyel displazi olan bu sendrom yenidoğanlarda rikets, hiperkalsemi ile gider. Uzun kemiklerde benek şeklinde kalsifikasyonlar, kısmen kalsifiye kartilajın diafiz içine çıkıntı yaptığı görülür. Patogenezi bilinmemektedir. Hiperkalsemi ömür boyu sürer ve genellikle bulgu vermez. Serum PTH seviyeleri ölçülemeyecek kadar baskılanmıştır. 1,25 (OH)₂ D seviyesi normal sınırlardadır (10)

Diğer hiperkalsemik durumlar: Lityum tedavisi, vitamin A toksisitesi ve süt alkali sendromu, sarkoidoz gibi durumlarda da hiperkalsemi ve buna bağlı HK olmakta ise de bunlar çocuklarda nadir görülen durumlardır (10).

2.Endokrin Hastalıklar

Hiperparatiroidi: PTH renal Ca geri emilimini, barsaktan kalsiyum emilimini ve kemikten kalsiyum salınımını arttıran bir hormondur. Hiperparatiroidide plazma kalsiyum konsantrasyonu ve böbrekten filtre olan kalsiyum yükü arttığından böbrekten kalsiyum atılımı artar (133,134).

Hipertiroidi: Tiroid hormonları filtre olan kalsiyum miktarını arttırmak yoluyla idrarda daha fazla Ca atılmasına neden olmaktadır (12).

Hiperadrenal kortikoidizm: Uzun süreli glukokortikoidlerin kullanımı idrarda kalsiyum atılımını artırır. HK'nin nedeni kortikosteroidlerin Ca'un tübüler geri emilimini önleyerek, kemik rezorpsiyonuna neden olmasına bağlıdır (8,9,11).

3.Sodyum Ve Su Atılımının Artması:

İyonize haldeki kalsiyumun % 50-60'ı glomerülden filtre edilir. Filtre edilen Ca'un %70'i proksimal tübülden , % 20'si geç proksimal ile erken distal tübülden (Henlenin çıkan kalın kolundan), % 5-10'u distal tübülden, % 5'den azı ise toplayıcı kanallardan geri emilir

(11,133). Proksimal nefronda Ca Emilimi Na ve su Emilimine paralel olur. Dolayısı ile Na atılımının artmasına paralel olarak idrarla Ca atılımı da artmaktadır.

4.Asidoz:

Asidoz, PTH'nın kalsiyum geri Emilimini arttırıcı etkisini baskılayarak hiperkalsiüriye neden olur. Metabolik asidozda tübüler Ca atılımı artar, kalsiyumun tübüler geri Emilimi baskılanır (80). Renal tübüler asidoz (RTA) ve Fankoni Sendromu'nda da metabolik asidoz ve artmış Na atılımı nedeni ile Ca geri Emilimi azalmıştır.

TİP 1 RTA' da devamlı alkali idrar olması, kemik rezorbsiyonu nedeni ile artmış kalsiyum atılımı ve sitratın idrarda azalması nedeniyle nefrokalsinozis ve üriner sistem taş hastalığı sık rastlanır.

5. Hipofosfatemi: Hipofosfatemi 1.25 dihidroksikolekalsiferol yapımı ve gastrointestinal yoldan Ca Emilimini arttırır, PTH yapımını baskılar. Bu yolla tübüler Ca Emilimi azalır ve HK meydana gelir (12).

6. İlaçlar:

a.Diüretikler: Furosemid ve etakrinik asit Henle'nin kalın kolunda klor geri Emilimini ve buna ikincil olarak kalsiyum ve sodyum geri Emilimini baskılayarak, idrarla atılan Ca miktarını arttırmaktadır (11). Tiazid grubu diüretikler ise kalsiyumun distal renal tübüler geri Emilimini arttırarak kalsiyumun idrarla atılımını azaltırlar. Bu amaçla kalsiyum taşlarının ve hiperkalsiürinin tedavisinde kullanılırlar (80,133).

b.Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: Asetazolamidin natriüretik ve kalsiürik etkisi vardır (80).

c.Kortikosteroidler: Ca'un tübüler rezorbsiyonunu önleyerek, kemik rezorbsiyonuna neden olarak hiperkalsiüriye neden olmaktadır (8,9,11).

7.Beslenme Alışkanlığı: Lifler, fitat, oksalik asid ve barsaktan emilmeyen yağlar Ca Emilimini azaltırken, laktoz, glikoz, C vitamini, proteinler, ve asit ortam kalsiyumun Emilimini arttırır (135). Bol sıvı alınması idrarda Ca yoğunluğunu azaltacağından $U_{Ca/kr}$ oranını da azaltır (8).

8.Yaş: Küçük yaş gruplarında idrarla Ca atılımının, büyük yaş gruplarına göre yüksek olduğunu gösterilmiştir (15,16,21,136).

9.Irsal Değişiklikler: İdrarda kalsiyum atılımı karşılaştırıldığında beyaz ırkta idrarla kalsiyum atılımının ve HK görülme oranlarının zenci ırka göre yüksek olduğu görülmüştür (136,137).

10. Mevsimsel Değişiklikler: Vitamin D'nin biyoaktivasyonunda ultraviyolenin etkin olması nedeniyle güneş alan toplumlarda kalsiyum atılımı artmaktadır (8,133).

11. İçilen Suyun Mineral İçeriği: İçilen suyun kalsiyum miktarı da idrarda kalsiyum atılımını etkileyerek toplumlar arası farka katkıda bulunmaktadır (8,9,133).

İdrarda kalsiyum atılımını etkileyen faktörler tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. İdrarda kalsiyum atılımını etkileyen faktörler (129)

Etken	Ca atılımı	Mekanizma /nefron bölgesi
DİYET		
Volüm artışı	Artar	Azalmış distal geri emilim
NaCL	Artar	Azalmış distal geri emilim
Protein	Artar	Net asid ve sülfat atılımı artar
Fosfor	Azalı	Azalmış 1.25(OH) ₂ D yapımı Barsaktan Ca emiliminin azalması Distal nefronda artmış geri emilim
METABOLİK		
Asidoz	Artar	Azalmış proksimal distal geri emilim
Alkaloz	Azalı	Artmış proksimal distal geri emilim
Hiperkalsemi	Artar	Ca'un artmış filtrasyonu Azalmış proksimal ,distal geri emilim
HORMON		
PTH	Azalı	Henle'nin çıkan kalın kolunda, distal tübülde, toplayıcı kanallarda artmış geri emilim
Vitamin D	Azalı	Artmış distal geri emilim
İnsülin	Artar	Azalmış proksimal distal geri emilim
Glukagon	Artar	?
Büyüme Hormonu	Artar	?
Tiroid Hormonu	Artar	Filtre edilen Ca'un artması
Kalsitonin	Azalı	Henle'nin çıkan kalın kolunda artmış geri emilim
DİÜRETİKLER		
Mannitol	Artar	Azalmış proksimal geri emilim
Furosemid	Artar	Henle'nin çıkan kalın kolunda azalmış geri emilim
Tiazid, amilorid	Azalı	Distal tübülde artmış geri emilim
DİĞER		
Glikoz	Artar	Azalmış proksimal distal geri emilim
Glukokortikoidler	Artar	?, azalmış kemik rezorpsiyonu, volüm artışı
Östrojenler	Azalı	?, azalmış kemik reabsorpsiyonu

İDİYOPATİK HİPERKALSİÜRİ

Bilinen bir nedene bağlı olmaksızın idrarla kalsiyum atılımının artmasına idiyopatik hiperkalsiüri denir ve etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. İdiyopatik hiperkalsiürinin absorbtif, renal ve rezorptif olmak üzere üç alt grubu vardır.

Absorbtif hiperkalsiüri

Kalsiyumun barsaklardan aşırı emilimine bağlı gelişir. Barsaklardan aşırı emilim nedeni ile dolaşımdaki kalsiyum konsantrasyonu artar ve paratiroid bezi baskılanır, düşük PTH değerleri de kalsiyumun böbrekten atılımı arttırmaktadır. Böbrekten Ca atılımının artması genellikle Ca'un barsaklardan emiliminin artması ile dengelenir ve böylece serum kalsiyumu normal düzeyde tutulur. Serum osteokalsin, alkalen fosfataz (ALP), üriner hidroksiprolin düzeyi ve kemik dansitesi normal bulunmuştur Serum fosfatı normal veya düşük bulunmuştur (80,81,129).

Absorbtif hiperkalsiürinin 2 tipi tespit edilmiştir. Tip I'de hem normal hem de kalsiyumdan kısıtlı diyet altında idrarla kalsiyum atılımı yüksektir. Tip II'de normal diyet ile kalsiyum atılımı yüksek, kalsiyumdan kısıtlı diyet ile düşüktür.

Renal Hiperkalsiüri

Kalsiyumun böbreklerden geri emiliminde yetersizliğe bağlı gelişen düşük serum kalsiyumu paratiroid fonksiyonları uyarmaktadır. PTH'nın artmasına bağlı olarak kemikten aşırı kalsiyum mobilizasyonu meydana gelir ve Ca'un barsaklardan emilimi artar, serum kalsiyumunun normal düzeyde tutulur. Bu hastalarda açlık serum PTH'u yüksektir; serum 1.25 (OH)₂ D düzeyi ve barsaktan kalsiyum emilimi artmıştır; serum kalsiyum değerleri normaldir ve açlık hiperkalsiürisi vardır. Oral kalsiyum yükleme testinden sonra PTH fonksiyonları baskılanır, serum PTH ve idrar c-AMP seviyesi azalır. Kemik rezorbsiyonuna bağlı olarak kemik dansitesi azalır (80,81).

Renal hiperkalsiürinin etyopatogenezi kesinleşmemiş olup proksimal tübüldeki birincil yapısal anormalliklerin veya fonksiyonel bir defektin hiperkalsiüriye neden olduğu ileri sürülmektedir (80,81).

Rezorptif Hiperkalsiüriler

Kemikten kalsiyumun aşırı rezorbsiyonu sonucu ortaya çıkan ve hiperkalsemi ile seyreden hiperkalsiürilere "Rezorptif hiperkalsiüri" denir. Primer hiperparatiroidi, tirotoksikoz, malignansiler ve sarkoidoz en sık nedenler arasındadır. Rezorptif hiperkalsiüriler çoğunlukla primer hiperparatiroidiye bağlı olduğundan, bu durumda serum PTH ,vitamin D, Ca seviyesi yüksek, fosfor seviyesi ise düşüktür. Buna bağlı olarak böbrekten atılan kalsiyum

miktarı fazladır. Kemikten kalsiyum rezorbsiyonu olduğundan bu hastaların kemik dansitesi azalmıştır. Hastalarda negatif kalsiyum dengesi mevcuttur, açlık hiperkalsiüri bulunmektedir.

HİPERKALSİÜRİ SEMPTOM VE BULGULARI

İHK çocuklarda genellikle asemptomatik seyirlidir. İzole mikroskopik hematüri, makroskopik hematüri, dizüri, karın ağrısı, yan ağrısı, üriner sistem taşları, osteopeni, rikets, steril piyüri, kısa boy, proteinüri, yineleyen idrar yolu enfeksiyonu, idrar kaçırma, enürezis nokturna, poliüri, pollaküri gibi semptom ve bulgulara rastlanmaktadır. Erişkinlerde ise üriner sistem taşı, hematüri, obstruktif üropati, üreteral kolik ve dizüri gibi semptomlar görülür.

Çocuklardaki mikroskopik ve makroskopik hematürinin etyolojisinde hiperkalsiüri sık tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda İHK'nin mikroskopik ve makroskopik hematüri olgularında % 12-36 oranında görüldüğü bildirilmiştir (29,32). Bölgemizde yapılan bir çalışmada ADÜ Pediatrik Nefroloji Polikliniği'ne hematüri yakınması ile başvuran hastalarda hiperkalsiüri sıklığı % 31,1 olarak bulunmuştur (138).

TANI

Hiperkalsiüri tanısı konan hastalarda hazırlayıcı nedenleri ve hiperkalsiürinin sebep olduğu durumları ortaya çıkarmak için serum Ca, P, ALP, Mg, PTH ve idrarda Na atılımına bakmalı, idrar kültürü, idrar tetkiki, batın grafileri, USG, İVP ve kemik dansitometrisi yapılmalıdır (9,10,81). Renal ve absorbtif tip ayırıcı tanısı için kalsiyum yükleme testi yapılır.

Kalsiyum Yükleme Testi

Bu test Pak testi olarak ta adlandırılır. Hastalara 7 gün kalsiyumdan kısıtlı (erişkinlerde 400 mg/gün kalsiyum içeren) diyet verilir. Hasta testten önceki gece sıvı dışında gıda almaz. Gece saat 21⁰⁰ da ve gece yarısı 250 cc su verilir. Sabah hasta ilk idrarını yaptıktan sonra yine 250 cc su içirilir. Açlık serum Ca ve PTH seviyesini ölçmek için kan alınır. Sabah iki saatlik idrar da $U_{Ca/kr}$ bakmak için alınır. Hastaya 1 gr/1.73 m² olacak şekilde kalsiyum globiyonat verilir. 300 kalori, 25 mEq Na, 100 mg Ca, 100 mg P içeren standart kahvaltı verilir. Dört saat sonra alınan idrardan $U_{Ca/kr}$ bakılır ve yine serum Ca ve PTH seviyesi saptanır (139).

Renal hiperkalsiüride hastanın açlık ve serum kalsiyumu normalken, açlık idrarında atılan kalsiyum miktarı yüksektir ($U_{Ca/kr}>0,21$). Oral kalsiyum yükleme testinden sonra renal hiperkalsiüri hastalarda idrarda kalsiyum atılımı değişmeyerek yüksek kalır. PTH seviyesi yükselir (139).

Absorbtif hiperkalsiüride ise serum kalsiyumu normal, açlık $U_{Ca/kr}$ oranı 0,21'in altında ($U_{Ca/kr} < 0,21$), oral kalsiyum yüklendikten sonra ise $U_{Ca/kr}$ oranı 0,21'in üzerine çıkar ($U_{Ca/kr} > 0,21$). PTH düzeyi düşük ya da normaldir (139).

Kalsiyum yükleme testi renal-absorbtif tip hiperkalsiüri ayırımını her zaman net olarak vermez. Renal ve absorbtif hiperkalsiürinin tek bir hastalığın uzantısı olması göz önüne alınarak günümüzde bu test pek uygulanmamaktadır.

Hiperkalsiüri çocuklarda üriner sistem taşları ile ilişkilidir. Hiperkalsiürlü çocukların % 50-67'sinde taş geliştiği, yaş ile taş gelişme oranının arttığı gösterilmiştir (80,81). Ülkemiz taş kuşağı ülkeler arasında olduğu için, çocukluk yaşta HK'nin tanınarak tedavi edilmesi ile erişkin yaşta bu nedenle oluşabilecek üriner sistem taşlarının önlenmesi toplumumuz için önem taşır (9). Üriner sistem taşları ile birlikteliğinin yanı sıra idiyopatik hiperkalsiüride, kemik kaynaklı kalsiyumun atılan miktara katkısı oranında kemik minerilizasyonunda azalma beklenebilmektedir. Kemik rezorpsiyonu, hem kortikal hem trabeküler kemiklerden meydana gelmektedir. Erişkin yaşlardaki kemik dansitesinin en önemli belirleyicisinin çocukluk çağında kazanılan maksimum kemik kitlesi olması nedeni ile tüm dünyada önemli bir morbidite ve ekonomik kayıp nedeni olan osteoporozun önlenmesinde hiperkalsiürinin tanınması ve tedavisinin de büyük önemi vardır (10).

İDİYOPATİK HİPERKALSIÜRİ TEDAVİSİ

İdiyopatik hiperkalsiürinin tedavi amacı taş gelişim riskini ve yakınmaları en aza indirmektir. Uygulanacak tedavi, çocuğun Ca dengesini korumalı, yeterli kemik gelişimini sağlamalı, ucuz, kolay uygulanabilir ve yan etkisi az olmalıdır.

HK olgularında günlük tüketilen sıvı miktarını arttırmak ilaç tedavisi kadar önemlidir. Sıvı alımının artırılması ile idrarla atılan kalsiyumun yoğunluğu azalmakta ve bu da taş oluşum riskini azaltmaktadır. Günlük 35 mg/kg/gün idrar çıkışı veya idrar dansitesi 1010 ve altında olacak şekilde sıvı desteği verilmelidir (81).

Renal hiperkalsiürinin patofizyolojisinde temel bozukluk böbreklerde olduğu için diyetle alınan Ca'un kısıtlaması idrarla Ca atılımını azaltmamaktadır. Bu nedenle RHK'li hastalarda besinlerle Ca alımı kısıtlanmamalıdır (81).

Absorbtif hiperkalsiüride altta yatan bozukluk kalsiyumun barsaklardan aşırı emilimi olduğundan diyetle Ca alımını kısıtlamak gerekir ancak bunu yaparken kemik gelişimi için pozitif kalsiyum dengesi olması gerektiğini akılda tutmak gerekmektedir (81).

Beslenme açısından en önemli faktörlerin başında sodyum alımının azaltılması gelmektedir (2,0-2,4gr/gün). Yemekler az tuzla pişirilmeli ve tuzlu hazır gıdalar kullanılmamalıdır (81).

Besinlerle Na kısıtlaması hiperkalsiüriyi düzeltmiyorsa besinlerle potasyum alımı arttırılabilir (1-1.5mEq/kg/gün). Potasyum tedavisi kalsitrolün sentezini azaltarak kalsiyum emilimini azaltıp, renal P retansiyonunu arttırmaktadır. Oral potasyum sitrat toz veya solüsyon verilmektedir. Fakat tadı kötüdür ve ishal, hazımsızlık, mide barsak sisteminin üst kısmında mukozal ülserasyon gibi yan etkileri vardır (12,81,82). Potasyum tedavisi idrarı alkalileştirip kalsiyum fosfat taşlarına neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır.

İdiopatik hiperkalsiüri hastalarda ilaç tedavisi tartışmalıdır. Erişkinlerde renal tip hiperkalsiürinin tedavisinde tiazid grubu diüretikler kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Tiazid grubu diüretikler, böbreklerin distal tübüllerinde Ca geri emilimini arttırlar. Ayrıca hücreler arası sıvı hacminin azalmasına neden olarak, proksimal tübüllerde Ca geri emiliminin artmasını da sağlar (12,80,81). Klorotiazid 15-25 mg/kg/gün veya hidroklorotiazid 1,5-2,5mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Uzun süre tiazid tedavisi alan olgular elektrolit dengesizlikleri, hiperlipidemi, hiperglisemi açısından kontrol edilmelidir.

Renal tip hiperkalsiürinin tedavisinde kullanılan ilaçların, absorbtif tip hiperkalsiürinin tedavisinde kullanılması gereksiz ve negatif Ca dengesine yol açacağından sakıncalıdır.

HİPERKALSİÜRİ VE İDRAR YOLU ENFEKSİYONU İLİŞKİSİ

İYE ve HK ilişkisi az sayıda çalışmada bildirilmiştir. İdiyopatik HK'e ikincil gelişen böbrek taşı dışı hastalıklardan ilk defa Heiliczer ve ark (28) tarafından bahsedilmiş, bu hastalıklardan mikrokristallerin üriner epiteline verdiği hasar sorumlu tutulmuştur. Yineleyen İYE geçiren ve hiperkalsiüri tespit edilenlerde tiazidlerle tedavi sonrası İYE tekrarının kesildiği bildirilmiştir (28).

Başka araştırmacılar tarafından da hiperkalsiüri tespit edilen yineleyen İYE'li hastalarda hiperkalsiürinin düzeltilmesi ile tekrarlayan İYE ataklarının azaldığı gösterilmiştir (29,32). HK'de İYE'na neden olan mekanizmalar açıklanmaya çalışılmış, araştırmacılar üroepitelin konak savunmasında bakterisidal aktivite, yangısal cevap bütünlüğü ve lokal Ig A sekresyonu gibi görevleri olduğu ve hiperkalsiüri esnasında kalsiyum oksalat mikrokristallerinin üroepitele zarar verip bu savunma rolünü zayıflattığını ileri sürmüşlerdir. Antibakteriyel cevabın başlatılması için bakteri ile epitel hücre yüzeyi arası yakın temas gerektiği ve kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin bu teması engelleyerek savunma mekanizmalarını yavaşlattığını, kristallerin bakteriler için güvenli bir kalkan oluşturup onların idrarla mekanik olarak temizlenmesine engel olduğunu bildirmişlerdir (31,32,140). Lieske ve ark. (140) kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin böbrek epitel hücrelerinden üropontin salınımını arttırdığı, üropontinin kristallerin üroepitele yapışmasına engel olarak böbrekleri kristal birikimi ve dolayısıyla böbrek taşı gelişimden koruduğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacılar üropontinin makrofaj ve monositler için kemoatraktan olduğu, sitokin ve büyüme faktör salınımını arttırarak böbrekte yangısal ve fibrotik cevabı uyardığı ve üroepitel hücre direnç mekanizmaları ile etkileşime girebileceğini bildirmişlerdir. Kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin epitel hücreleri ile etkileşimleri sonucu transkripsiyonel faktörleri, ekstrasellüler matriks düzenleyicileri ve büyüme faktörlerini kodlayan bir takım genlerin ekspresyonunun arttırdığı ve bunun sonucunda fibroblast proliferasyonu, interstisyel fibrozis gelişebileceği gösterilmiştir (140). Bir başka çalışmada daha önce İYE geçirmemiş ilaç kullanmayan kadınlar ile günde 1500mg ağızdan kalsiyum karbonat kullanan kadınların idrarından elde edilen üroepitel hücreleri E.Coli ile inkube edilmiş, kalsiyum kullananların idrar kalsiyum atılımları ve epitelyum hücrelerine bakteriyel tutunmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun da İYE'nu kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (141). Akil ve ark. (142) sıçanlarda furasemid ile normokalsemik hiperkalsiüri oluşturup mesane, üreter ve böbrek biyopsilerinde histolojik, ışık ve elektron mikroskopi çalışmaları yapmışlardır. Mesanede değişici epitel transformasyonu, kubbe şekilli apikal hücrelerin dejeneratif hipertrofisi ve

birbirinden ayrılması, yüzey epitel hücre sitoplazmalarında vakuoller, orta epitelyal katmanda mitotik aktivite artışı, polimorfonükleer lökosit ve makrofajlarda artış, vasküler staz, vazodilatasyon, ödem ve kollajen liflerde ayrılma tespit edilmiştir. Üreterlerde de apikal hücrelerin proliferasyonu, sitoplazmik vakuoller, lamina propriada ödem gösterilmiştir. Proksimal tubullerde ödem, tubuler lümene kabarcıklanmalar, interstisyel vasküler staz, fırçamsı kenar mikrovillus kaybı, tubullerin kristaller ile tıkanması, glomerullerde yoğun eritrosit birikimi saptanmıştır. Hiperkalsiürinin üroepitelyal hücrelerin yapısal değişikliğine neden olduğu, dolayısıyla mesane, üreter, özellikle proksimal tubul ve böbreklerde epitelyal bariyerin zayıflamasına ve İYE'na zemin hazırladığı bildirilmiştirlerdir (142). Hanneman ve arkadaşları (143) piyelonefrit gibi idrar yolu enfeksiyonlarının renal tübüler fonksiyonları bozarak hiperkalsiüriye neden olduğunu ileri sürmüştür. Bir çalışmada da VUR'u olan çocuklarda normal topluma göre hiperkalsiüri sıklığı artmış olarak bulunmuştur (33).

Yineleyen idrar yolu enfeksiyonu ve hiperkalsiüri ile seyreden tubuler hastalıklar da mevcuttur. Ailesel hipomagnesemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinosis (FHHNC) otozomal resesif geçişli renal tubuler bir hastalıktır. FHHNC'li olgular yineleyen idrar yolu enfeksiyonu, poliüri, polidipsi, büyüme geriliği, üriner sistem taş hastalığı ve ilerleyen dönemde kronik böbrek yetmezliği kliniği ile gelirler. Henle kulbunun çıkan kalın kolunda magnezyum ve kalsiyum geri alımı azalmasına bağlı hipermagnesemi ve hiperkalsiüri görülür. Üçüncü kromozomda (3q) Paracellin-1(PCLN-1)(claudin-16) adlı proteini kodlayan gende mutasyonu saptanmıştır. Bu protein henlenin çıkan kolunda hücreler arası solut taşınmada rol alır (144)

Hiperkalsiüri üriner sistem taş hastalığına neden olan en sık metabolik nedendir. Bartter sendromu, Dent hastalığı, otozomal dominant hipokalsemik hiperkalsiüri (ADHH), ailesel hipomagnesemi-hiperkalsiüri, hipofosfatemik hiperkalsiürik nefrolitiazis gibi hiperkalsiüri ile seyreden, ailesel üriner sistem taş hastalığı tespit edilmiş, genelde tubuler fonksiyon bozukluğu olan bu hastalıkların genetik temelleri araştırılmıştır. Ailesel idiyopatik hiperkalsiüri hastalarda kromozom 1q23.3-q24 bölgesinde SAC geni, 12q12-q14 bölgesinde VDR geni ve 9q33.2-q34.2 bölgesinde henüz tanımlayan bir gen etiyolojide sorumlu tutulmuştur. İnsan kalsiyum hassas reseptörü (CaSR) 1078 aminoasidden oluşan hücre yüzey proteini olup paratiroid bezler ve böbreklerde bulunur. PTH salgılanması ve böbrek tubullerinden kalsiyum geri emiliminin hücre dışı kalsiyum düzeyine göre düzenlenmesinde rolü vardır. Kromozom 3q21.1'de bulunur. Reseptör fonksiyon kaybıyla sonuçlanan mutasyonlarda ailesel hipokalsiürik hipokalsemi, fonksiyon kazanımı ile sonuçlanan

mutasyonlarda otozomal dominant hipokalsemi ve hiperkalsiüri görülür. Aışel üriner sistem taş hastalığı olan olgular hiperkalsiüri ve diğer tubuler hastalıklar aısından araştırılmalıdır (144).

Enürezisin idiyomatik hiperkalsiüri ile olan ilişkisine yapılan az sayıda çalışma ile dikkat çekilmiştir. Vanchvenichsanong ve arkadaşları (29) idiyomatik hiperkalsiüri çocukların % 23'ünde üriner inkontinans görüldüğünü ortaya koymuşlardır. İdiyomatik hiperkalsiüride oluşan enürezisin sebebi olarak da kalsiyum kristallerinin mesanede meydana getirdiği irritasyon sorumlu tutulmaktadır. Bu irritasyona bağlı olarak mesanede kontraksiyon ve mesane çıkışında gevşemenin meydana geldiği, bu yolla da istem dışı işeme olayının gerçekleştiği ileri sürülmektedir(29).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komitesinden izin alınarak yapılmıştır (Ek -1). Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi polikliniğinde idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan 0-14 yaş arası 82 çocuk alınmıştır. Olguların ebeveynlerine çalışma hakkında yazılı bilgi veren “Bilgilendirme formları”(Ek2) verilmiş ve yazılı izinlerinin olduğu “Onam formları”(Ek 3) okutularak imzalatılmıştır. Her hastaya çalışmaya başlarken araştırma formları (Ek 4) doldurulup, hastanın adı-soyadı, cinsiyeti, adres ve telefon numaraları gibi kimlik bilgileri, geçirmiş olduğu hastalıkları, başka hastalığı olup olmadığı ve varsa sürekli ilaç kullanıp kullanmadığı, ailedeki üriner sistem taş hastalıklarının varlığı, ebeveynler arası akrabalık ilişkisi, çocuğun şu an olan İYE’nun lokalizasyonu (piyelonefrit, sistit), mevcut yakınmaları, enfeksiyon esnasında sağaltım amaçlı verilen antibiyotik adı, çocuğa şu ana kadar yapılan üriner sistem görüntüleme yöntemleri ve bunların bulguları, sağaltım öncesi sedimantasyon ve C-reaktif protein (CRP) değerleri, idrar kültüründe üreyen mikroorganizma adı, sağaltım sonrası yakınmaları, idrar bulguları, bakıldıysa sedimantasyon ve CRP değerleri, sağaltım sonrası kontrol idrar kültürü sorgulanmıştır. Çalışmaya alınan hastalara takip edildiği sürede normal kalsiyum içeren diyet önerilmiştir, olguların kahvaltısını etmiş ve sabah ilk idrarını yapmış olarak gelmesi istenmiştir.

Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi AD, Çocuk Nefrolojisi BD’na 2004 -2005 yılları arasında başvuran ve klinik bulgu, akut faz reaktanları, idrar bulguları ve/veya idrar kültürü ile İYE tanısı alan çocuklarda yapılmıştır. Tüm olguların böbrek USG’si çekilmiştir. İYE tekrarlayan veya 1 yaş altında enfeksiyon geçiren tüm olgulara DMSA ve VCUG, gündüz idrar kaçırma yakınması olanlara ürodinamik çalışma yapılmıştır. Çalışma grubundan üç ayrı dönemde idrar bakılmıştır.

1.Sağaltım öncesi (SÖ) dönem

İYE tanısı alan 82 olgudan sağaltım başlamadan tek idrarda $U_{Ca/kr}$ bakılmış, otuz dokuz olgu günlük idrar toplayabilmiş, bunlardan tek idrar $U_{Ca/kr}$ ile birlikte günlük idrar Ca atılımı da bakılmıştır.

2.Sağaltım sonrası (SS) dönem

Sağaltım öncesi tek idrarda $U_{Ca/kr}$ bakılan 82 olgudan sağaltım bittikten üç gün sonra tekrar tek idrarda $U_{Ca/kr}$ bakılmış, günlük idrar toplayabilen 39 olgudan tek idrar $U_{Ca/kr}$ ile birlikte günlük idrar Ca atılımı da tekrar bakılmıştır.

3.Remisyon (Rem)dönemi

İYE tanısı ve sağaltımı alan bu 82 olgu enfeksiyon sağaltımından 6 ay sonra, yakınmaları ve enfeksiyonları yok iken telefonla çağrılmış, 73 olguya ulaşılabilmektedir. Bu 73 olgudan tek idrarda $U_{Ca/kr}$ bakılmış, onbeş olgu günlük idrar biriktirebilmiş, bu onbeş olgudan tek idrar $U_{Ca/kr}$ ile birlikte günlük idrar Ca atılımı da bakılmıştır.

Kontrol Grubunun Oluşturulması

Kontrol grubu, ilimizde daha önce yapılan, idrar kalsiyum atılımının yüzdelik değerlerinin (persentil) çıkarıldığı "Aydın ilinde çocuklarda idrar kalsiyumunun yüzdelik değerleri ve buna etki eden faktörler" adlı saha çalışmasından (129) alınmıştır. Bu çalışmanın örneklem grubu %95 güven aralığında ve örneklem büyüklüğü Epi.Info 2002 programı kullanılarak hesaplanmış, örneklem sayısı 2149 olarak belirlenmiştir. Aydın merkez ve 16 ilçe olmak üzere 17 çalışma bölgesinden tabakalı ve küme örneklem yöntemleri kullanılarak yaş gruplarına ve cinsiyete göre toplam 0-14 yaş çocuk sayısı ile orantılı sayıda 2149 çocuktan idrar örneği alınmış, $U_{Ca/kr}$ oranları incelenerek her yaş grubuna göre idrarda normal kalsiyum atılımının yüzdelik değerleri belirlenmiştir. Kontrol grubumuza bu çalışmadan çalışma grubumuza benzer yaş ve cinsiyet dağılımında olacak şekilde sağlıklı, sağaltım almayan 82 çocuk $U_{Ca/kr}$ sonuçları bilinmeden seçilerek alınmıştır. Kontrol grubundaki çocuklara daha önceden İYE geçirme öyküleri sorgulanmış, İYE tanısı almamış çocuklar çalışmaya alınmıştır.

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:

- Olgunun yaşının 1 ay-14 yaş arasında olması.
- İYE tanısı almış olması ve dış merkezden sağaltım başlanmamış olması.
- Bilinen kronik bir hastalığının olmaması, kalsiyum metabolizmasını etkileyecek uzun süreli yatalıklık durumunun olmaması.
- Çalışma hakkında bilgi veren "Bilgilendirme formlarının" ve çalışmaya katılma izni veren "Onay formunun" aileler tarafından doldurulmuş ve imzalanmış olması (Ek2-3).
- Araştırma formunun (Ek4) doldurulmuş olması.

YÖNTEM

a. İdrar Ca ve kreatinin miktarlarının belirlenmesi: Adnan Menderes Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında Abbott C8000 rutin otoanalizör cihazında ticari kitler kullanılarak (katalog no 7D61-20, Germany) fotometrik yöntemle bakıldı. İdrarlar bekletilmeden alındığı anda laboratuvara ulaştırılıp çalışılmıştır. Kalsiyumlar dilüe edilmeden, kreatininler ise idrarlar 1/10 oranında distile su ile dilüe edilerek çalışılmıştır. Sonuçlar mg/dl olarak elde edilmiştir.

b.İdrarda Ca atılımı Ca'un (mg/dl), kreatinine (mg/dl) oranlaması ile $U_{Ca/kr}$ oranı olarak elde edilmiştir.

c.Günlük idrarlar 10 mililitrelik 6mol/L hidroklorik asit olan kaplarda 24 saatlik idrar biriktirilerek toplandı. Günlük idrarda kalsiyum atılımları, toplam idrar hacmindeki kalsiyum değeri (mg) olguların kilogram cinsinden ağırlıklarına bölünerek (mg/kg/gün) elde edilmiştir.

d. Uygun yöntemle alınan idrar örnekleri 1 saat içinde laboratuara ulaştırılmıştır. İdrar örneklerinden koyun kanlı agar ve EMB (Eosin metylen blue) agar besiyerlerine steril pipet ile 10 µl idrar alındıktan sonra steril yavrulu tüp ile dört kadran ekim yapılmıştır. Kültürler 18-24 saat 37 C'de inkübasyon sonrasında değerlendirilmiş, üreme saptanan kültürlerden klasik yöntemlerle (Gram boyama, katalaz, oksidaz, KİA, citrat, üre, hareket besiyerleri) identifikasyon ve Kirby-Bauer Disk diffüzyon yöntemi ile NCCLS (National Commitee for Clinical Laboratory Standards) önerilerine göre antibiyogram yapılmıştır. Klasik yöntemlerle tam olarak identifiye edilemeyen kökenlerin tanımlanmasında Cyrstal identifikasyon sistemi (BBL) ile tanımlanmıştır

e. Modifiye Jodal kriterlerine göre koltuk altı 38.5° C derecenin üzerinde ateş, eritrosit sedimentasyon hızının >35 mm/s veya CRP'nin 25mg/dl üzerinde olması, böbreğin konsantrasyon yeteneğinin azalması, kostovertebral açıda hassasiyet, DMSA değişiklikleri olması kriterlerinden üç ve üzerini sağlayanlar piyelonefrit, diğerleri sistit tanısı almıştır.

f.DMSA'da skarı olan olguların skar evrelemeleri Goldraich'e (1)göre yapılmıştır (tablo4).

Tablo 4. Goldraich'e (1) göre DMSA ile renal skar derecelendirmesi

Skar tipi	DMSA bulgusu
Tip 1	İkiden az skarları alan
Tip 2	İkiden fazla skarlı alan ve aralarda normal parankim varlığı
Tip 3	Obstruktif üropatiye benzer böbreğin tamamına yakınına kapsayan yaygın hasar
Tip 4	Son dönem büzülmüş böbrek, DMSA'da <%10 fonksiyon veya sintigrafik maddenin hiç tutulmaması

g. VCUG'da reflü derecelendirmesi "Uluslararası Vezikoüreteral Reflü Sınıflandırması"na göre yapılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5.VCUG ile VUR sınıflandırması (116)

VUR derecesi	VCUG bulguları
1.Derece VUR	VUR üretere sınırlıdır.
2. Derece VUR	Reflü üreter, pelvis ve kalisklere kadar olup genişleme ve kaliksiyel küntleşme yoktur.
3. Derece VUR	Üreterde hafif veya orta derecede genişleme ve/veya kıvrılma ve renal pelviste hafif genişleme vardır.
4. Derece VUR	Üreterlerin orta derecede genişlemesi ve/veya kıvrılması ve renal pelvisin kalikslerin ciddi genişlemesi, fornikslerin küntleşmesi mevcuttur.
5. Derece VUR	Üreterlerin ciddi genişlemesi ve/veya kıvrılması ve renal pelvisin, kalikslerin ciddi genişlemesi, fornikslerin küntleşmesi ve kalikslerde papiller gölgelerin seçilememesi vardır.

İSTATİSTİKLER VE SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Veriler SPSS 13.0 programına aktarıldı (Ek 5) ve istatistikleri bu programda yapıldı. Ortalamalar \pm standart sapma (SD) olarak belirlendi.

Tüm grupların tanımlayıcı ve sıklık analizleri yapıldı. Sağaltım öncesi, sağaltım sonrası, remisyon ve sağlıklı kontrol grupları arası $U_{Ca/cr}$ ve idrarda günlük kalsiyum atılımının ortalamaları farkı Student-t testi (bağımlı-bağımsız) ile karşılaştırıldı.

İkili grupların (yakınmaların varlığı-yokluğu, lökositöz veya sedimantasyon yüksekliğinin olup olmadığı, ailedeki taş-kum öyküsü olup olmadığı, VUR veya skar olup

olmadığı, ürodinamide patoloji olup olmadığı) $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımı ortalaması arasındaki fark kovaryans analizi ile (yaş değişkeni nedenli) değerlendirildi.

Eşlik eden başka hastalıklar, bu nedenle kullanılan ilaçlar, idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar, sağaltım amaçlı kullanılan antibiyotikler, idrar bulguları ile $U_{Ca/cr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımı arası ilişki çok değişkenli kovaryans analizi (MANCOVA) testi ile araştırıldı.

Çalışma grubunun SÖ, SS ve REM dönemlerindeki tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum ortalamaları arasındaki fark tekrarlı ölçümler varyans analizi ile yapıldı.

Çalışma grubunun SÖ, SS ve Remisyondaki $U_{Ca/kr}$ değerlerinin yaşa uygun yüzdellik dilimlere göre yorumlandığında gruplar arası dağılım farklılıkları (bağımlı grup oranları karşılaştırması) Mc-Nemar testi yapılarak bakıldı. Sağlıklı kontrol grubu ile bu oranların karşılaştırması (bağımsız grup oranları karşılaştırması) Fischer's exact testi ile yapıldı.

SÖ, SS, Remisyon grubundaki hiperkalsiüri oranları Mc-Nemar ile, bu gruplardaki hiperkalsiüri oranlarının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaları Fischer's exact testi ile yapıldı.

$P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 82 çocuğun 68'i (%82,9) kız, 14'ü (%17,1) erkek olup, yaş ortalaması 5.42 yıl (1 ay-14 yaş) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $2,27 \pm 2,3$ (1 ay-7,5 yaş), kız hastaların yaş ortalaması $6,07 \pm 3,9$ (2 ay-14 yaş) idi. Cinsler arası yaş ortalaması farkı anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $5,41 \pm 4,09$ yıl (1 ay-14 yaş), 69 tanesi (%84,1) kız, 13 tanesi (%15,9) erkekti.

En sık başvuru yakınması ateş yüksekliği idi. Bunu sırasıyla karın ağrısı, idrar yaparken yanma ve huzursuzluk takip ediyordu. Ondört olguda (%17,1) yakınma yoktu, yineleyen İYE nedeni yapılan kontrollerinde enfeksiyon saptandı. Diğer yakınmalar tablo 6'da verildi.

Olguların o anda eşlik eden başka hastalık varlığı araştırıldı. Altı olguda enürezis nokturna, dört olguda nörojenik mesane, dört olguda astım bronşiale, beş olguda doğumsal böbrek anomalisi (çift toplayıcı sistem, konjenital hidronefroz, bifid pelvis), bir olguda böbrek taşı, bir olguda balanit, üç olguda labial sineşi, bir olguda kronik böbrek yetmezliği vardı.

Olguların o anda kullandıkları ilaç varlığı araştırıldı. 48 olgu tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu veya artmış böbrek hasarlanması riski (küçük yaş, VUR varlığı gibi) nedeniyle profilaksi amaçlı düşük doz antibiyotik kullanıyordu. Profilakside en sık kullanılan ilaç nitrofurantoin ($n=27$), ardından sefuroksim ($n=18$) idi. Diğer ilaçlar amoksisilin ($n=3$), D vitamini ($n=5$), demir ($n=2$), inhale kortikosteroid ($n=1$) idi.

Olguların soygeçmişleri sorgulandığında 4 olguda (%4,9) anne baba arası akrabalık vardı. Yirmiüç olgunun (%28) ailesinde böbrek taşı, 5 tanesinin (%6,1) ailesinde kum dökme öyküsü mevcuttu.

Çalışma grubunda üç çocukta büyüme gelişme geriliği mevcuttu, üç çocukta da ağırlık persentili %97'nin üzerindeydi. Diğer çocukların ağırlık ve boy yüzdeleri yaşlarına göre normal aralıktaydı. Çocukların boy ve ağırlık yüzdeleri değerlerinin dağılımları tablo 7'de verilmiştir. Çalışmaya alınan 82 olgunun 79'unda tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) bakıldı, %63,3'ünde lökositoz, %62,8'inde ESR yüksekliği saptandı.

Tablo 6. Çalışma grubunun geliş yakınmaları ve görülme sıklıkları

Yakınma	Sayı	Yüzde (%)
Yakınma yok	14	17,1
Ateş yüksekliği	46	56,1
Karın ağrısı	24	29,3
İdrar yaparken yanma	23	28,0
Huzursuzluk	14	17,1
Kusma	13	15,9
İdrarda pis koku	9	11,0
Sık idrara çıkma	8	9,8
İdrarda koyu renk	7	8,5
İdrar kaçırma	6	7,3
Yan ağrısı	5	6,1
Kilo alamama	2	2,4
Çok idrar yapma	1	1,2

Tablo 7. Ağırlık ve boy yüzelik değerleri dağılımları

Ağırlık	Sayı	Yüzde (%)	Boy	yüzde	Sayı	Yüzde(%)
yüzde			aralığı			
aralığı						
3p altı	2	2,4	3p altı	3	3,7	
3-25p	26	31,7	3-25p	18	22,0	
25-50p	18	22,0	25-50p	22	26,8	
50-75p	22	26,8	50-75p	22	26,8	
75-97p	11	13,4	75-97p	14	17,0	
97p üzeri	3	3,7	97p üzeri	3	3,7	

İdrar değerlendirmesinde 18 olgunun idrar bulgusu normaldi, en sık lökositüri saptandı. İdrar bulguları tablo 8’de verilmiştir.

Çalışmaya alınan 20 (%24,4) olgunun idrar kültüründe üreme olmamasına karşın yakınma, klinik ve laboratuvar bulguları ile İYE tanısı konuldu. Sekiz olgunun (%9,8) idrar kültürü bulaş olarak değerlendirildi. İdrar kültürlerinde en sık izole edilen etken *E.coli* idi. (Tablo9)

Tablo 8. İdrar bulguları ve görülme sıklığı

Bulgu adı	Sayı	Yüzde (%)
Normal	18	22,0
Lökositüri	48	58,5
Hematüri	5	6,1
Bakteriüri	11	13,4

Tablo 9. Üreme olan olgularda izole edilen mikroorganizma sıklığı

Üreyen mikroorganizma adı	Sayı	Yüzde (%)
<i>E.coli</i>	40	74,0
<i>Klebsiella spp</i>	4	7,5
<i>Enterokok spp</i>	4	7,5
<i>Proteus spp</i>	1	1,8
Diğer	5	9,2

Modifiye Jodal kriterlerine göre 31 olgu (%37,8) alt üriner sistem enfeksiyonu, 51 olgu (%62,2) üst üriner sistem enfeksiyonu olarak değerlendirildi.

Sağaltımda en sık kullanılan ilaç sefuroksim, ikinci sıklıkta aminoglikozidlerdi. Sağaltımda kullanılan ajanlar tablo 10'da verildi.

Tablo10. Sağaltımda verilen ilaçlar

İlaç adı	Sayı	Yüzde (%)
Sefuroksim	53	64,6
Aminoglikozid	15	18,3
Penisilin türevleri + B laktam inhibitörleri	5	6,1
Penisilin türevleri +aminoglikozidler	4	4,9
Diğer	5	6,1

Otuzsekiz olgu (%46,3) ilk kez İYE tanısı almıştı, 44 olguda (%53,7) yineleyen enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Kızlarda İYE yineleme oranı %60,3 (41/68), erkeklerde %21,4 (3/14) olarak bulundu. Yineleyen enfeksiyonu olanların %9,1'inde VUR mevcuttu, %18,2'inde DMSA'da skar, %25'inde hipoaktif alan vardı, %9,1'inde USG'de hidronefroz vardı.

Çalışmaya katılan tüm olgulara böbrek USG'si çekildi, 65 (%79,3) olguda USG normaldi. Yedi olguda hidronefroz, iki olguda böbrek boyutları arasında fark, altı olguda pelvikaliektazi, bir olguda böbrek taşı, bir olguda çift toplayıcı sistem saptandı. Hidronefroz saptanan yedi olgunun sadece bir tanesinde bilateral evre 4 VUR vardı, diğer olgularda VUR yoktu.

Çalışmaya alınan 82 olgudan 64 (%78) tanesine DMSA çekilmişti. DMSA çekilenler içinde otuzyedi (%57,8) olguda patolojik bulgu yoktu, 15 (%23,4) çocukta skar, 4 (%6,3) çocukta hipoaktif alan saptanıp kontrol DMSA'ları planlandı. Sekiz (%12,5) çocukta daha önce hipoaktif alan saptanıp kontrol DMSA'ları normaldi. Tüm çalışma grubu içinde skar oranı %18,2 idi. Skarı olan 15 olgu Goldraich'e (1) göre sınıflandırıldı, 13 olgu ikiden az skar alanı olması nedeniyle evre1, 2 olgu yaygın hasar olması nedeniyle evre 3 olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan 52 (%63) olguya VCUG çekildi. VCUG çekilenler içinde 8 tanesinde (%15,3) VUR saptandı, toplam çalışma grubunda VUR oranı ise %9,8 idi. VUR'lu olanların iki tanesinde reflü unilateral, 6 tanesinde bilateral idi. Uluslararası VUR sınıflamasına göre bir olgu evre 1, bir olgu evre 2, dört olgu evre 3, iki olgu evre 4 VUR'a sahipti.

Çalışmaya katılan 9 (%10,9) olguya gündüz idrar kaçırma yakınmalarının olması üzerine ürodinamik çalışma yapıldı. Ürodinami yapılanlar arasında nörojenik mesane saptanma oranı %66,6, tüm çalışma grubu içinde %7,3 idi.

Çalışma grubunun (82 olgu) sağaltım öncesi bakılan $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,13\pm 0,13$, sağaltım sonrası bakılan $U_{Ca/kr}$ $0,12\pm 0,15$ saptandı (Tablo 13). Otuzdokuz olgudan 24 saatlik idrar toplaması yapılabildi. Bu olgularda idrarda günlük kalsiyum atımları bakıldığında sağaltım öncesi U_{Ca} $1,76\pm 1,70$ mg/kg/gün, sağaltım sonrası $1,72\pm 1,02$ mg/kg/gün saptandı.

Çalışma grubunun İYE sağaltımından 6 ay sonra, remisyon döneminde 73 olguya ulaşılabildi. Sekiz olgu çeşitli nedenlerle remisyonda iken gelemedi. Çalışma grubunun bu remisyondaki $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,12\pm 0,15$ bulundu (Tablo 13). Bu 73 olgudan 15 tanesi günlük idrar toplayabildi, günlük idrar kalsiyum ortalaması $2,27\pm 1,44$ mg/kg/gün saptandı.

Sağlıklı kontrol grubunda yalnız $U_{Ca/kr}$ atılımı çalışılmıştı, günlük idrar kalsiyum atımları bakılmamıştı. Sağlıklı kontrol grubunun $U_{Ca/kr}$ oranı $0,09\pm 0,09$ saptandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm olguların $U_{Ca/kr}$ değerleri ilimizde daha önce yapılan "Aydın ilinde çocuklarda idrar kalsiyumunun yüzdelik değerleri ve buna etki eden faktörler" adlı çalışmadan elde edilen yaşa uygun yüzdelik dilimlere (persentil) göre yorumlandı (Tablo 11)

Tablo 11. $U_{Ca/kr}$ değerlerinin yaşa uygun yüzdeler dilimlere göre dağılımı.

$U_{Ca/kr}$ Yüzdelerik Dilim Aralığı	SÖ		SS		Rem		Kontrol	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
3-25p	12	14,6	14	17,1	14	19,2	21	25,6
26-50p	20	24,4	27	32,9	20	27,4	21	25,6
51-75p	27	32,9	23	28,0	16	21,9	21	25,6
76-90p	14	17,1	10	12,2	15	20,5	14	17,1
90p üzeri	9	11,0	8	9,8	8	11,0	5	6,1

Hiperkalsiüri sınırı 0,21 kabul edildiğinde çalışma grubunda sağaltım öncesi hiperkalsiüri 16 olguda saptandı. Yaşa uygun yüzdelerik değerler ile yorumlandığında sağaltım öncesi 9 olgunun $U_{Ca/kr}$ ortalaması 90.yüzdelerik dilim üzerinde bulundu. Bu dokuz olgudan bir tanesi 97.yüzdelerik dilim üzerinde saptandı. Sağaltım sonrası 12 olguda hiperkalsiüri vardı, 90.yüzdelerik dilim üzeri olgu sayısı 8 idi. Bu 8 olgudan dört tanesinin $U_{Ca/kr}$ değeri 97. yüzdelerik dilimin üzerinde bulundu. Remisyondaki 73 olgudan ise 12 tanesi hiperkalsiürik, sekiz olgu yaşına göre 90.yüzdelerik dilim üzerinde, bu sekiz olgudan 5 tanesinin $U_{Ca/kr}$ değeri 97.yüzdelerik dilimin üzerinde saptandı.. Sağlıklı kontrol grubunda 9 olguda hiperkalsiüri bulundu, yaşa göre yüzdelerik değerlendirmede beş olgu 90.yüzdelerik dilim üzerinde olup, $U_{Ca/kr}$ değeri 97.yüzdelerik dilim üzerinde olan olgu yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. $U_{Ca/kr}$ değeri ve yüzdelerik dilime (persentil) göre hiperkalsiüri oranları

$U_{Ca/kr}$	SÖ	SS	Rem	Sağlıklı Kontrol
	%	%	%	%
0.21 üzeri	19,5	14,6	16,4	11,0
90p üzeri	11,0	9,8	11,1	6,1

Çalışma grubunun sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon döneminde bakılan $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum ortalamaları birbirinden farklı değildi ($U_{Ca/kr}$ için $p=0,87$, günlük idrar Ca için $p=0,428$).

Çalışma grubunun (82 olgu) sağaltım öncesi bakılan $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,13\pm 0,13$), sağaltım sonrası bakılan $U_{Ca/kr}$ ($0,12\pm 0,15$) ortalamasından yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,53$, $t=0,62$). Sağaltım öncesi idrarda günlük kalsiyum

ortalaması (1,76±1,70 mg/kg/gün), sağaltım sonrası ortalama (1,72±1,02 mg/kg/gün) anlamlı olarak farklı değildi (p=0,88, t=0,15).

Altı ay sonra remisyonunda gelebilen 73 olgunun sağaltım öncesi ve sağaltım sonrası ve remisyonunda $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum ortalamaları karşılaştırıldı. Bu 73 olgunun sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması (0,12±0,13) ile remisyonundaki $U_{Ca/kr}$ ortalamaları (0,12±0,15) arasında anlamlı fark yoktu (p=0,59, t=0,53). Günlük idrar kalsiyum ortalaması sağaltım öncesi 1,70 ±1,21mg/kg/gün, remisyonunda 2,27 ±1,44mg/kg/gün bulundu, aralarında anlamlı fark saptanmadı (p=0,28, t=-1,12). Aynı 73 olgunun sağaltım sonrası $U_{Ca/kr}$ ortalaması (0,13±0,17) remisyonundaki $U_{Ca/kr}$ ortalamasından (0,12±0,15) yüksek fakat istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,43, t=0,79). Günlük idrar kalsiyum atılım ortalamaları karşılaştırıldığında (15 olgu) sağaltım sonrası 2,13±1,24mg/kg/gün bulundu, remisyon ortalaması ile (2,27±1,44mg/kg/gün) aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,75, t=-0,32).

Çalışma grubunun (82 olgu) sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması (0,13±0,13), sağlıklı kontrol grubu (82 olgu) $U_{Ca/kr}$ ortalamasından (0,09±0,09) anlamlı olarak yüksekti (p=0,04, t=1,99). Çalışma grubunun sağaltım sonrası $U_{Ca/kr}$ ortalaması da (0,12±0,15) sağlıklı kontrol grubu $U_{Ca/kr}$ ortalamasından (0,09±0,09) yüksek saptandı ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,20, t=1,28). Altı ay sonra kontrole gelebilen 73 kişiden oluşan remisyon grubunun $U_{Ca/kr}$ ortalaması (0,12±0,15) sağlıklı kontrol grubu $U_{Ca/kr}$ ortalamasından (0,09±0,09) yüksekti fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,23, t=1,18)(Tablo 13).

Olguların sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyonundaki $U_{Ca/kr}$ değerleri yaşlarına uygun yüzdeler dilimlere göre yorumlandı. Sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon döneminde olguların yüzdeler dilimlerdeki dağılım farkı bakıldı. Sağaltım öncesi ve sonrası yüzdeler değerler dağılımı arası fark yoktu (p=0,32). Sağaltım öncesi ve remisyon dönemi, sağaltım öncesi ve sağlıklı kontrol grubu arasında da yüzdeler değer dağılım farkı yoktu (p=0,18, p=0,32). Sağaltım sonrası ve remisyon dönemi, sağaltım sonrası ve sağlıklı kontrol grubundaki olguların yüzdeler dilim dağılımları arası fark yoktu (p=0,65, p=0,89). Remisyon dönemi ve sağlıklı kontrol grubunda yüzdeler dilim dağılımları arası fark bulunmadı (p=0,58).

Tablo 13. Sağaltım öncesi ve sonrası tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar Ca atılımı.

Sayı (n)	$U_{Ca/kr}$			Uca (mg/kg/gün)		
	SÖ (82)	SS (82)	Rem (73)	SÖ (39)	SS (39)	Rem (15)
İYE çalışma grubu	0,13±0,13	0,12±0,15	0,12±0,15	1,76±1,70	1,72±1,02	2,27±1,44
Sağlıklı Kontrol grubu	0,09±0,09					
P değeri	0.04	0.20	0.23			

Hiperkalsiüri görülme oranları değerlendirildiğinde, sağaltım öncesi dönemde HK oranı (%19,5), sağaltım sonrası HK oranından (%14,6) yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,42). Sağaltım öncesi HK oranı (%19,5), remisyon dönemi HK oranından (%16,4) yüksek ancak anlamsızdı (p=1,00). Sağaltım öncesi HK oranı (%19,5), kontrol grubu HK oranından (%11) yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,36). Sağaltım sonrası HK oranı (%14,6), kontrol grubu HK oranından (%11) yüksek ancak istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,39). Sağaltım sonrası HK oranı (%14,6) remisyon dönemi HK oranı (%16,4) arasında fark yoktu, remisyonda HK sıklığında düşme yoktu. (p=1,00). Remisyon dönemi HK oranı (%16,4) kontrol olgularındaki HK oranından (%11) yüksekti ancak bu fark anlamlı değildi (p=0,63).

Yaşa uygun yüzdeler dilime göre $U_{Ca/kr}$ değeri 90 persentil üzerindeki olgular olarak hiperkalsiürik olarak tanımlandığında sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ değeri 90p üzeri olgu oranı (%11), sağaltım sonrası 90p üzeri olgu oranından (%9,8) istatistiksel olarak anlamsız yüksekti (p=1,00). Sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ değeri 90p üzeri olgu oranı (%11), remisyonda 90p üzeri olgu oranından (%11,1) farklı değildi (p=1,00). Sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ değeri 90p üzeri olgu oranı (%11), kontrol grubunda 90p üzeri olgu oranından (%6,1) yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,09). Sağaltım sonrası $U_{Ca/kr}$ değeri 90p üzeri olgu oranı (%9,8), remisyon grubunda 90p üzeri olgu oranından (%11,1) düşüktü ancak bu fark anlamsızdı, remisyonda 90p üzerinde olan olgu oranında azalma yoktu (p=1,00). Sağaltım sonrası $U_{Ca/kr}$ değeri 90p üzeri olgu oranı (%9,8), kontrol grubunda 90p üzeri olgu oranından (%6,1) yüksekti ancak bu fark anlamsızdı (p=0,07). Remisyonda $U_{Ca/kr}$ değeri 90p üzeri olan olgu oranı (%11,1), kontrol grubu 90p üzeri olan olgu oranından (%6,1) yüksek ancak fark anlamsızdı (p=0,09).

Çalışma grubu ve kontrol grubunda hiperkalsiüri varlığı bakıldı. HK tanımı için $U_{Ca/kr}$ 0,21 üzeri kabul edilirse HK'nin İYE için anlamlı bir risk oluşturmadığı ($p=0,35$, $OR=0,62$, %95 $CI=0,24-1,58$) saptandı. Hiperkalsiüri tanımı için $U_{Ca/kr}$ 90 p üzeri kabul edilirse aynı şekilde HK'nin İYE için anlamlı bir risk oluşturmadığı saptandı ($p=0,38$, $OR=0,55$, %95 $CI=0,17-1,76$).

Cinsiyetler arası tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum ortalamaları karşılaştırıldı. Erkek cinsin kızlara göre yaş ortalamasının anlamlı küçük olması ve yaşın idrar kalsiyum atılımına olan etkisi nedeniyle tüm karşılaştırmalar yaş etkeni dahil edilerek yapıldı. Çalışma grubunda sağaltım öncesi erkeklerin $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,20\pm0,17$), kızlardan ($0,11\pm0,12$) farklı olmadığı saptandı ($p=0,18$). Sağaltım öncesi kız cinsiyetin günlük idrar kalsiyumu $1,83\pm1,7mg/kg/gün$, erkek cinsiyetin $1,19\pm1,07mg/kg/gün$ bulundu, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,19$). Sağaltım sonrası erkek cinsiyetin $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,22\pm0,24$) kız cinsiyetin, $U_{Ca/kr}$ ortalamasından ($0,09\pm0,11$) yüksek ancak istatistiksel açıdan anlamsızdı ($p=0,36$). Kız cinsiyetin sağaltım sonrası günlük idrar kalsiyumu $1,62\pm0,89mg/kg/gün$, erkek cinsiyetin $2,391\pm0,94mg/kg/gün$ bulundu, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,19$). Kız cinsiyetin remisyonadaki $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,10\pm0,12$) ile erkek cinsiyetin ortalaması ($0,19\pm0,23$) arasında fark yoktu ($p=0,08$). Kız cinsiyetin remisyonadaki günlük idrar kalsiyum ortalaması $1,78\pm1,43mg/kg/gün$, erkek cinsiyetin $1,43\pm1,75$ bulundu, aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,77$).

Olguların başvuru yakınmaları ile sağaltım öncesi, sağaltım sonrası, remisyonadaki $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımları ortalamaları yaş etkisini kaldırmak için kovaryans analizi ile karşılaştırıldı. Yakınması olmayan 14 olgunun sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ $0,11\pm0,08$, yakınması olanların $0,13\pm0,14$ idi, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,88$). Yakınması olmayan 14 olgunun sağaltım sonrası $U_{Ca/kr}$ $0,10\pm0,06$, yakınması olanların $0,12\pm0,17$ idi, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,71$). Yakınması olmayan 14 olgunun remisyonadaki $U_{Ca/kr}$ $0,14\pm0,19$, yakınması olanların $0,11\pm0,15$ idi, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,31$).

Olguların yakınma durumu ile $U_{Ca/kr}$ ve günlük kalsiyum ortalamaları karşılaştırması tablo 15' de verilmiştir. Yakınma çeşitleri yaş etkisini kaldırmak için kovaryans analizi ile karşılaştırıldı. Huzursuzluk yakınması olanların sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması, yakınması olmayanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,04$).

Olguların idrar yolu enfeksiyonuna eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçların $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımlarını etkilemesi olasılığı nedeniyle $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılım ortalamaları karşılaştırıldı. Altı olguda enürezis nokturna, 4 olguda

nörojenik mesane, 4 olguda astım bronşiale, 4 olguda doğumsal böbrek anomalisi, 3 olguda labial sineşi vardı. Bu olguların sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalamaları sırasıyla şöyleydi; $0,05\pm0,03$, $0,07\pm0,05$, $0,08\pm0,04$, $0,14\pm0,06$, $0,20\pm0,18$ ve ortalamaları arasında fark yoktu ($p=0,11$).

Profilaksi amaçlı antibiyotik kullanan 48 olgunun sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,11\pm0,12$, kullanmayanların $0,15\pm0,15$ idi, aralarında fark yoktu ($p=0,19$). Profilaksi amaçlı antibiyotik kullanan olguların sağaltım öncesi günlük idrar kalsiyum atılımları $1,77\pm1,68$ mg/kg/gün, kullanmayanların $1,74\pm1,79$ mg/kg/gün bulundu, aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,95$). Profilakside en çok sefuroksim ve nitrofurantoin kullanılmaktaydı. Profilakside nitrofurantoin alanlarla sefuroksim alanlar arasında $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımı açısından fark yoktu ($p=0,19$, $p=0,46$). Astım bronşiale nedeniyle inhale kortikosteroid kullanan bir olgunun $U_{Ca/kr}$ ortalaması normal ($0,04$) bulundu.

Ailesinde böbrek taşı olanların sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,08\pm0,07$, olmayanlarda $0,14\pm0,15$ saptandı, aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0,08$). Sağaltım öncesi günlük idrarda kalsiyum atılımları ise aile öyküsü olanlarda $1,47\pm1,93$ mg/kg/gün, olmayanlarda $1,92\pm1,48$ mg/kg/gün saptandı, aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,43$).

Ailesinde böbrek taşı olanların sağaltım sonrası $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,09\pm0,10$, olmayanların $0,12\pm 0,16$ idi, aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,32$). Sağaltım sonrası günlük idrarda kalsiyum atılımları ise öyküsü olanlarda $1,45\pm0,95$ mg/kg/gün, olmayanlarda $1,82\pm1,06$ mg/kg/gün saptandı, aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,28$). Remisyonda ailesinde böbrek taşı olanların $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,12\pm0,16$, öykü olmayanlarda $0,11\pm0,15$ saptandı, aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0,77$). Remisyonda günlük idrar kalsiyum atılımları ise aile öyküsü olanlarda $1,54\pm1,00$ mg/kg/gün, olmayanlarda $1,79\pm1,56$ mg/kg/gün bulundu, aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,74$). $U_{Ca/kr}$ değeri $0,21$ üzeri HK olarak tanımlanırsa, ailesinde böbrek taşı öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında HK görülme sıklığı açısından fark yoktu ($p=0,76$). Yaşa uygun yüzdeler dilimlere göre $90p$ üzeri HK kabul edilirse de fark bulunamadı ($p=1,0$).

Tablo 14. Yakınmalar ile $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımları karşılaştırması

Yakınmalar		SÖ $U_{Ca/kr}$	SS $U_{Ca/kr}$	Rem $U_{Ca/kr}$	SÖ günlük idrar Ca	SS günlük idrar Ca	Rem günlük idrar Ca
Disüri	var	0.10±0.11	0.10±0.15	0.09±0.09	1.39±0.74	1.61±1.15	2.19±2.34
	yok	0.14±0.14	0.12±0.15	0.12±0.17	1.95±2.01	1.74±0.97	1.58±1.01
	<i>p</i>	0.68	0.90	0.62	0.34	0.77	0.37
Sık idrara gitme	var	0.09±0.16	0.12±0.23	0.06±0.05	1.34±0.07	2.22±2.17	1.45±1.44
	yok	0.13±0.13	0.11±0.14	0.12±0.17	1.79±1.75	1.65±0.92	1.80±1.47
	<i>p</i>	0.47	0.73	0.41	0.71	0.42	0.97
Yan ağrısı	var	0.13±0.14	0.06±0.04	0.16±0.13	1.24±0.92	1.74±1.25	
	yok	0.12±0.73	0.12±0.15	0.11±0.15	1.84±1.79	1.69±1.01	
	<i>p</i>	0.89	0.52	0.50	0.47	0.96	
Ateş yüksekliği	var	0.13±0.14	0.12±0.16	0.11±0.15	2.05±2.20	1.59±1.04	1.36±1.04
	yok	0.12±0.12	0.11±0.14	0.12±0.16	1.54±1.22	1.77±1.03	2.03±1.66
	<i>p</i>	0.31	0.45	0.38	0.36	0.52	0.55
kusma	var	0.14±0.17	0.09±0.07	0.08±0.06	1.88±2.55	2.12±0.99	2.50±0.98
	yok	0.13±0.13	0.12±0.16	0.12±0.16	1.74±1.52	1.60±1.02	1.67±1.47
	<i>p</i>	0.45	0.77	0.58	0.82	0.16	0.48
Karın ağrısı	var	0.11±0.07	0.07±0.05	0.09±0.11	2.04±2.11	1.66±0.94	2.68±1.95
	yok	0.14±0.15	0.13±0.17	0.12±0.16	1.52±1.26	1.72±1.11	1.41±1.09
	<i>p</i>	0.77	0.64	0.86	0.35	0.89	0.11
huzursuzluk	var	0.23±0.22	0.20±0.22	0.17±0.21			0.45±0.63
	yok	0.11±0.10	0.10±0.13	0.10±0.14			1.86±1.44
	<i>p</i>	0.04	0.09	0.27			0.19
Kilo alamama	var	0.26±0.22	0.30±0.39	0.24±0.31			
	yok	0.13±0.13	0.11±0.14	0.11±0.15			
	<i>p</i>	0.29	0.16	0.30			
İdrarda pis koku	var	0.17±0.20	0.15±0.15	0.13±0.08	1.35±1.14	1.10±0.27	
	yok	0.12±0.13	0.11±0.15	0.11±0.16	1.79±1.74	1.72±1.04	
	<i>p</i>	0.72	0.84	0.88	0.73	0.44	
İdrarda koyu renk	var	0.22±0.23	0.18±0.17	0.14±0.14			
	yok	0.12±0.12	0.11±0.15	0.11±1.15			
	<i>p</i>	0.36	0.79	0.92			
İdrar kaçırma	var	0.06±0.05	0.07±0.29	0.06±0.05	3.27±3.24	1.45±0.85	1.72±0.91
	yok	0.13±0.14	0.12±0.15	0.12±0.16	1.60±1.42	1.72±1.05	1.74±1.49
	<i>p</i>	0.38	0.72	0.48	0.07	0.57	0.93

Ailesinde kum dökme öyküsü olanların sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,11\pm 0,96$, aile öyküsü olmayanlarda $0,13\pm 0,13$ saptandı, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,79$). Sağaltım öncesi günlük idrar kalsiyum atılımları ise sırasıyla $1,31\pm 0,80$ mg/kg/gün ve $1,81\pm 1,78$ mg/kg/gün saptandı ve aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,58$). Ailesinde kum dökme hikayesi olanların sağaltım sonrası $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,19\pm 0,28$, aile öyküsü olmayanlarda $0,11\pm 0,14$ saptandı, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,54$). Sağaltım sonrası günlük idrar kalsiyum atılımları ise sırasıyla $1,47\pm 1,56$ mg/kg/gün ve $1,72\pm 0,98$ mg/kg/gün saptandı ve aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,65$). Ailesinde kum dökme hikayesi olanların remisyonundaki $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,31\pm 0,32$, olmayanlarda $0,10\pm 0,12$ saptandı, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,23$). Sağaltım sonrası günlük idrar kalsiyum atılımları ise sırasıyla $1,77\pm 0,69$ mg/kg/gün ve $1,73\pm 1,53$ mg/kg/gün saptandı ve aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,96$). $U_{Ca/kr}$ değeri 0,21 üzeri HK olarak tanımlanırsa, ailesinde üriner sistemde kum öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında HK görülme sıklığı açısından fark yoktu ($p=1,0$). Yaşa uygun yüzdeler dilimlere göre 90p üzeri HK kabul edilirse de fark bulunamadı ($p=0,45$).

Lökositozu olan olguların $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,13\pm 0,15$), olmayan olguların ortalaması ($0,12\pm 0,10$) ile karşılaştırıldığında $U_{Ca/kr}$ ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p=0,82$). Lökositozu olanların günlük idrar kalsiyum atılımı $2,08\pm 1,88$ mg/kg/gün, olmayanların $1,66\pm 1,60$ mg/kg/gün saptandı, aralarındaki fark anlamsızdı ($p=0,46$). ESR'si yüksek olan olguların $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,14\pm 0,15$ idi, normal olan olguların $0,12\pm 0,10$ idi ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,53$). ESR'si yüksek olan olguların günlük idrar kalsiyum atılım ortalaması $1,44\pm 0,90$ idi, normal olan olguların $2,37\pm 2,34$ idi ve aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0,10$).

İdrar bulgusu olarak piyurisi olan olguların sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,11\pm 0,13$, hematürisi olanların $0,19\pm 1,87$, bakteriürisi olanların $0,18\pm 0,19$ idi. İdrar bulgusu olmayanların ise $0,11\pm 0,08$ idi. Bu grupların $U_{Ca/kr}$ ortalamaları arasında fark yoktu ($p=0,26$). İdrar bulgusu olarak piyurisi olan olguların sağaltım öncesi günlük idrar kalsiyum atılımları ortalaması $1,57\pm 1,57$, hematürisi olanların $1,30\pm 0,45$, bakteriürisi olanların $2,32\pm 0,91$ idi. İdrar bulgusu olmayanların ise $2,24\pm 2,42$ idi. Bu grupların yaş etkeni dahil edilerek bakılan $U_{Ca/kr}$ ortalamaları arasında fark yoktu ($p=0,21$).

Olgular idrar kültür sonuçlarına göre *E.coli* üreyenler ve *E.coli* dışı üreme olanlar olarak iki gruba ayrıldı. *E.coli* üreyenlerin sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalamaları $0,11\pm 0,10$, *E.coli* dışı üreme olanların ortalaması $0,16\pm 0,19$ saptandı. İki grup $U_{Ca/kr}$ ortalaması yaş etkeni dahil edilerek bakıldığında fark yoktu ($p=0,09$). *E.coli* üreyenlerin sağaltım öncesi günlük

idrar kalsiyum ortalamaları $1,50 \pm 1,06$ mg/kg/gün, *E.coli* dışı üreme olanların ortalaması $1,21 \pm 1,45$ mg/kg/gün idi, yaş etkeni dahil edilerek bakıldığında aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,38$). *E.coli* üreyenlerle *E.coli* dışı etken üreyenler arası cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p=0,53$). *E.coli* ve *E.coli* dışı etken üremeyenler arasında ilk kez ve yineleyen İYE geçirme sıklığı açısından fark yoktu ($p=0,92$). *E.coli* ve *E.coli* dışı etken üremeyenler arasında USG'de anomali saptanması, DMSA'da patoloji saptanması ve VUR görülme sıklığı açısından fark saptanmadı ($p=0,46$, $p=0,60$, $p=0,53$).

Alt üriner sistem enfeksiyonu (sistit) kabul edilen 31 olgunun sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,13 \pm 0,12$, üst üriner sistem enfeksiyonu (piyelonefrit) kabul edilenlerin ise $0,12 \pm 0,14$ idi, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,79$). Sistit grubunun sağaltım öncesi günlük idrar kalsiyum ortalaması ($1,93 \pm 1,82$ mg/kg/gün) ile piyelonefrit grubunun ortalaması ($1,60 \pm 1,61$ mg/kg/gün) farkı anlamsızdı ($p=0,55$). Sistit grubunun sağaltım sonrası $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,11 \pm 0,15$) ile piyelonefrit grubunun ortalaması ($0,11 \pm 0,15$) arasında fark yoktu ($p=0,95$). Her iki grubun sağaltım sonrası günlük idrar kalsiyum ortalamaları arasında da fark bulunmadı ($1,82 \pm 1,09$ mg/kg/gün, $1,57 \pm 0,97$ mg/kg/gün, $p=0,45$). Sistit grubunun remisyonda $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,10 \pm 0,12$) ile piyelonefrit grubunun ortalaması ($0,12 \pm 0,17$) arasında fark yoktu ($p=0,57$). Sistit grubunun remisyonda günlük idrar kalsiyum ortalaması ($2,27 \pm 1,76$ mg/kg/gün) ile piyelonefrit grubunun ortalaması ($1,33 \pm 1,02$ mg/kg/gün) farkı anlamsızdı ($p=0,12$).

Sağaltımda kullanılan ilaç gruplarına göre $U_{Ca/kr}$ ortalamaları karşılaştırıldı. Sefuroksim kullananların $0,14 \pm 0,14$, aminoglikozid kullananların $0,08 \pm 0,06$, penisilin türevi+B laktam inhibitörü kullanılanların $0,04 \pm 0,03$, penisilin türevi±aminoglikozid kullananların $0,27 \pm 0,28$, diğer tedavileri alanların ise $0,12 \pm 0,09$ bulundu, gruplar arası ortalamalar farkı anlamlı değildi ($p=0,06$). Sefuroksim kullananların günlük idrar kalsiyum atılımı $1,76 \pm 1,54$ mg/kg/gün, aminoglikozid kullananların $2,05 \pm 2,73$ mg/kg/gün, penisilin türevi+B laktam inhibitörü kullanılanların $1,16 \pm 0,66$ mg/kg/gün, diğer tedavileri alanların ise $1,68 \pm 1,41$ mg/kg/gün bulundu. Penisilin türevi±aminoglikozid kullanılan gruptaki olgulardan günlük idrar toplanamadı. Gruplar arası ortalamalar farkı, grup içi yaş ortalamalarının farklı olması nedeniyle yaş etkeni dahil edilerek bakıldı, anlamlı değildi ($p=0,18$).

İlk kez idrar yolu enfeksiyonu geçiren olguların sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,17 \pm 0,17$), yineleyen enfeksiyon geçirenlerin $U_{Ca/kr}$ ortalamasından ($0,09 \pm 0,08$) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,009$, $t=2,73$) ancak bu fark yaş etkeni dahil edilerek bakıldığında anlamlı değildi ($p=0,11$). İlk kez idrar yolu enfeksiyonu geçiren olguların sağaltım öncesi günlük idrar

kalsiyum ortalaması $1,41\pm 0,87$ mg/kg/gün, yineleyen enfeksiyon geçirenlerin $1,88\pm 1,91$ mg/kg/gün idi, yaş etkeni de dahil olunca aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,41$). Sağaltım sonrası değerlere bakıldığında ilk kez idrar yolu enfeksiyonu geçiren olguların $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,15\pm 0,19$), tekrarlayan enfeksiyon geçirenlerin ortalamasından ($0,08\pm 0,09$) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,03$, $t=2,07$), yaş etkeni dahil edilerek bakıldığında bu fark ortadan kalkıyordu ($p=0,32$). Sağaltım sonrası günlük idrar kalsiyum atılımları arası fark yoktu ($p=0,52$). Remisyon değerleri yaş etkeni dahil edilerek karşılaştırıldığında ilk kez İYE geçirenlerin $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,14\pm 0,19$, tekrarlayanların $0,09\pm 0,11$ bulundu, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,27$). Günlük idrar kalsiyum atılımları arası fark da anlamsızdı ($p=0,51$). $U_{Ca/kr}$ 0,21 üzeri HK kabul edilirse ilk kez İYE geçirenlerde HK sıklığı %28,9, tekrarlayan enfeksiyonu olanlarda %11,4 olup aralarında fark yoktu ($p=0,06$). Yaşa uygun yüzdelik dilimlere göre 90p üzeri HK kabul edilirse ilk kez İYE geçirenlerde HK oranı %15,8, ve yineleyen İYE geçirenlerde HK oranı %6,8 olup, aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0,29$)

USG bulgusu olanların olmayanlarla sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon dönemlerinde yaş etkeni de dahil edilerek bakılan $U_{Ca/kr}$ ortalamaları aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,97$, $p=0,62$, $p=0,28$) Sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon döneminde günlük idrar kalsiyum atılımı ortalamaları aralarında da anlamlı fark yoktu ($p=0,48$, $p=0,62$, $p=0,39$).

DMSA'da bulgusu olanların olmayanlarla sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon dönemlerinde yaş etkeni dahil edilerek $U_{Ca/kr}$ ortalamaları karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,36$, $p=0,48$, $p=0,59$). Sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon döneminde günlük idrar kalsiyum atılımı ortalamaları arasında da fark yoktu ($p=0,28$, $p=0,86$, $p=0,26$).

VUR'u olan olguların olmayanlarla sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon dönemlerinde yaş etkeni dahil edilerek $U_{Ca/kr}$ ortalamaları karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,32$, $p=0,80$, $p=0,90$). Sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon döneminde günlük idrar kalsiyum atılımı ortalamaları arasında da fark bulunmadı ($p=0,98$, $p=0,71$, $p=0,10$).

Gündüz idrar kaçırma yakınması nedeniyle 9 olguya ürodinamik çalışma yapılmıştı. Ürodinamide nörojenik mesane saptananların saptanmayanlar ile sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon dönemlerinde yaş etkeni dahil edilerek $U_{Ca/kr}$ ortalamaları karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,77$, $p=0,58$, $p=0,54$). Ürodinami bulgusu olanların

olmayanlarla günlük idrar kalsiyum atılımları arası fark olgular günlük idrar toplayamadığı için bakılmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Görüntüleme yöntemleri ile $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımı karşılaştırması

Görüntüleme Yöntemi		SÖ $U_{Ca/kr}$	SS $U_{Ca/kr}$	Rem $U_{Ca/kr}$	SÖ günlük idrar Ca	SS günlük idrar Ca	Rem günlük idrar Ca
DMSA	var	0,09±0,07	0,13±0,17	0,12±0,17	2,40±2,62	1,78±0,90	2,21±1,80
	yok	0,14±0,14	0,12±0,15	0,10±0,13	1,52±1,11	1,71±1,08	1,39±1,22
	p	0,36	0,48	0,59	0,20	0,68	0,47
VUR	var	0,12±0,04	0,12±0,08	0,12±0,11	1,66±1,60	1,43±1,01	0,51±0,75
	yok	0,11±0,01	0,11±0,17	0,11±0,17	1,65±1,73	1,60±0,86	2,01±1,49
	p	0,32	0,80	0,90	0,98	0,71	0,10
Ürodinami bulgusu	var	0,07±0,04	0,05±0,08	0,04±0,04			
	yok	0,10±0,08	0,08±0,08	0,04±0,03			
	p	0,77	0,58	0,54			
USG bulgusu	var	0,14±0,15	0,15±0,17	0,08±0,08	1,33±0,93	1,95±0,94	2,80±0,43
	yok	0,12±0,14	0,11±0,15	0,12±0,16	1,84±1,81	1,65±1,04	1,58±1,47
	p	0,97	0,62	0,28	0,48	0,62	0,39

TARTIŞMA

Çalışmalarda İYE'nin yaşam boyu görülme sıklığı cinsler arasında farklı olup kızlarda %3,3-7,8, erkeklerde %1,1-1,8 olarak, kızlarda erkeklerden 3-5 kat fazla bildirilmiştir (52-54). İlk 3-6 ay erkeklerde, daha sonraki yaş dönemlerinde kız cinsiyette daha sık görüldüğü raporlanmıştır (15,32,35,46,97). Bu çalışmaya alınan olguların %82,9'u kız, %17,1'i erkekti. Erkek hastaların yaş ortalaması (2,27±2,3 yıl) kızlardan (6,07±3,9) anlamlı olarak küçüktü ($p<0,01$). Altıncı ayın altında İYE geçiren 10 olgu vardı. Bunların 6 tanesi kız (%60), 4 tanesi erkekti (%40). Bu çalışmada İYE kızlarda daha sık saptandı ancak ilk 6 ayda da kız cinsiyet hakimiyeti olması diğer çalışma sonuçlarından farklı bulundu. Bu farklılık çalışma grubumuza yenidoğan döneminde olgu alınmaması ve altı aydan küçük olan olgu sayısının azlığına bağlı olabilir.

Çalışmada İYE saptanan olgulardan enfeksiyon sırasında %82,9 olgunun yakınması olup, 14 olguda (%17,1) yakınma yoktu. En sık yakınma %56,1 sıklıkla ateş yüksekliği idi. Bunu karın ağrısı (%29,3) idrar yaparken yanma (%28), huzursuzluk (%17,1) ve kusma (%15,9) takip ediyordu. İYE belirtileri yaş dönemine özgü değişmekle birlikte Kanellopoulos'un (46) çalışmasında da en sık İYE belirtisi %83 sıklıkla ateş yüksekliği olarak bulunmuş, bunu beslenme güçlüğü (%28) takip etmiştir. Aynı çalışmada daha sonraki belirtiler ishal (%23), büyüme geriliği (%15), kusma (%11) olarak verilmiştir. Ginsburg'un (35) çalışmasında İYE tanısı alan çocuklarda en sık belirti %67 sıklıkla ateş yüksekliği olarak bildirilmiştir, sarılık %7 sıklıkla nadir bulgu olarak verilmiştir. Çalışmalar arası bulgu sıklığı farklılıklarının çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması farklılığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

İşeme bozukluğu, doğumsal ürogenital sistem anomalisi, kabızlık, paraziter enfeksiyon durumlarında İYE görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (38,45). Çalışmaya alınan olgular eşlik eden hastalıklar açısından incelendiğinde, altı olguda enürezis nokturna, dört olguda enürezis diurna, dört olguda astım bronşiale, beş olguda doğumsal üriner sistem anomalisi (iki olguda çift toplayıcı sistem, iki olguda konjenital hidronefroz, bifid pelvis), bir olguda böbrek taşı, bir olguda balanit, üç olguda labial sineşi, bir olguda kronik böbrek yetmezliği vardı. Enürezis nokturna ve diurnası olanlar işeme bozukluğu olarak adlandırıldıklarında tüm çalışma grubunda 10 olguda (%12,2) işeme bozukluğu saptandı. Bıyıklı (30) çalışmasında işeme bozukluğu oranını %26,6 olarak bildirilmiş, enürezis nokturna veya diurna ayırımı yapmamıştır. Sorensen (145) İYE geçiren kızlarda yaptığı bir

çalışmada enfeksiyon döneminde %19 olguda enürezis diurna bildirmiş, bu olgularda enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra idrar kaçırma yakınmalarının gerilediğini belirtmiştir. Bu çalışmada işeme bozukluğu olan olguların oranı diğer çalışmalara göre düşük olarak bulunmuştur. Bu fark Bıyıklı ve ark'nın (30) çalışması sadece yineleyen İYE'li olguları içerdiği, Sorenson'un (145) çalışması ise sadece dört yaş üzeri kız çocukları içerdiği için bu çalışmaya benzer nitelikte olmamasına bağlanabilir.

Bu çalışmada %74 oranla en sık izole edilen bakteri *E. Coli*' dir. Bunu sırasıyla *Klebsiella spp* ve *Enterococcus spp* izlemektedir. Sastre ve ark'nın (65) yaptığı bir çalışmada toplum kaynaklı İYE'lerde sıklık sırasına göre *E.coli*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella* ve *Enterococcus spp* saptarlarken, hastane kökenli enfeksiyonlarda *E.coli*'yi *Klebsiella* izlemiş, 3. sıklıkta *Enterobacter spp* ve *Pseudomonas spp* izole edilmiştir. Lin ve ark'nın (41) ateşli İYE geçiren ve hastaneye yatırılarak izlenen çocuklarda yaptığı bir başka çalışmada %83 sıklıkla en sık *E. coli* izole edilmiş bunu *Pseudomonas spp* ve *Klebsiella spp* izlemiştir. Benzer şekilde bir çok çalışmada en sık izole edilen mikroorganizma *E. Coli* olarak bildirilmiş olup sonuçlar bu çalışma ile uyumludur (38,42,46,68). Çalışmada *E. Coli* ve *E.coli* dışı etken üreyen gruplar yaş, cinsiyet, yineleyen İYE oranı, USG, DMSA ve VUCG'de anomali saptanma oranları açısından karşılaştırılmış, gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda *E. coli* dışı üreme olanlarda *E.coli* üreyenlere göre daha yüksek oranda üriner sistem anomalisi, İYE yineleme oranı ve daha küçük yaşta enfeksiyon olduğu bildirilmiştir (46,68). Bir hafta ile 16 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada olgular *E.coli* üreyen ve *E.coli* dışı mikroorganizma üreyenler olarak ikiye ayrılmış, bunlardan *E.coli* üreyen grupta %5,6, *E.coli* dışı mikroorganizma üreyenlerde ise %43,8 sıklıkta üriner sistem anomalisi saptanmıştır (68). Çalışmada *E.coli* ve *E.coli* dışı etken üreyenler arasında üriner sistem anomalisi açısından fark saptanmamış olması *E.coli* dışı etken üreyen olgu sayısının azlığına bağlı olabilir.

Bu çalışmada otuzsekiz olgu (%46,3) ilk kez İYE tanısı aldı, 44 olguda (%53,7) yineleyen enfeksiyon hikayesi mevcuttu. Kızlarda İYE yineleme oranı (%60,3), erkeklere (%21,4) göre yüksek olarak bulundu. Cinsiyetler arası İYE yineleme oranları farkı anlamlıydı (p=0,008). Yineleyen enfeksiyonu olanların %9,1'inde VUR mevcuttu, %41'inde DMSA bulgusu, %22,7'sinde USG bulgusu vardı. İlk defa enfeksiyon geçirenlerin %5,3'ünde DMSA bulgusu, %10,7'sinde VUR, %18,4'ünde USG bulgusu mevcuttu. Yineleyen İYE'si olanlarda DMSA bulgusu oranı anlamlı olarak fazlaydı (p=0,01). Diğer görüntüleme bulgularının iki grup arası saptanma oranları farklı değildi (p=0,44, p=0,63). Farklı çalışmalarda özellikle

idrar yollarında veziköüretal reflü (VUR) gibi anatomik defekt, üriner obstruksiyon, mesane divertikülü olan hastalarda İYE yineleme sıklığı %30-40 olarak verilmiştir (63-64). İYE yineleme sıklığı kız çocuklarında %40, erkek çocuklarında %13-32 olarak verilmiştir (52,53). Sonuçlarımız diğer çalışmalara benzer olup, kızlarda yineleme sıklığı erkeklere göre fazla bulundu. Görüntüleme yöntemleri ile değerlendirmede yineleyen İYE grubunda skar oranının daha fazla olması, İYE yinelemesinin böbrekte daha çok hasar yaptığının düşündürdü.

Çalışmada İYE olan olguların sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,13\pm 0,13$) ile sağaltım sonrası ($0,12\pm 0,15$) ve remisyon dönemindeki $U_{Ca/kr}$ ortalamaları ($0,12\pm 0,15$) aralarında fark yoktu ($p=0,53$, $p=0,59$). Günlük idrar kalsiyum atılımları karşılaştırıldığında sağaltım öncesi U_{Ca} atılımı ($1,76\pm 1,70$) ile sağaltım sonrası ($1,72\pm 1,70$) ve remisyon dönemindeki günlük idrar kalsiyum atılımları ($2,27\pm 1,44$) arası fark saptanmadı ($p=0,88$, $p=0,28$).

Remisyonunda değerlendirilen 73 olgunun sağaltım sonrası $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,13\pm 0,17$) ile remisyon dönemi $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,12\pm 0,15$) arasında da fark bulunmadı ($p=0,43$). Sağaltım sonrası günlük idrar kalsiyum atılımı ortalaması ile remisyon dönemi günlük idrar kalsiyum atılımları arasında da fark yoktu ($p=0,75$).

Olguların sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,13\pm 0,13$) kontrol grubu $U_{Ca/kr}$ ortalamasına ($0,09\pm 0,09$) göre anlamlı yüksekti ($p=0,04$). Vachvanichsanong (29) idiyopatik hiperkalsiürlü çocuklarda yaptığı çalışmada İYE tespit edilenlerin $U_{Ca/kr}$ ortalamasını $0,30\pm 0,17$, İYE olmayanların $U_{Ca/kr}$ ortalamasını $0,34\pm 0,31$ bulmuştur. Bıyıklı (30) yineleyen İYE geçiren çocuklarda hiperkalsiüri araştırmış, hiperkalsiüresi olanların $U_{Ca/kr}$ ortalamasını $0,50\pm 0,21$, olmayanların $0,10\pm 0,04$ saptamıştır. Bir başka çalışmada İYE geçiren olgularda kalsiyum atılımına bakılmış, hiperkalsiürik olanların $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,42\pm 0,17$, olmayanların $0,11\pm 0,05$ bulunmuştur (31). Bu değerler çalışmanın SÖ $U_{Ca/kr}$ ortalamasından yüksek olup Vachvanichsanong (29) sadece hiperkalsiürik çocukları çalışmasına almış, Bıyıklı ve Stojanovic (30,31) ise İYE'li olguları hiperkalsiüresi olan ve olmayan olarak ayırmıştır. Bu çalışmada İYE olan olguların sağaltım öncesi idrarla kalsiyum atılımlarının sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç İYE'nun $U_{Ca/kr}$ atılımını arttırdığını veya $U_{Ca/kr}$ atılımı yüksek olanlarda İYE'nun daha sık görüldüğünü düşündürmüştür. Fakat çalışmanın devamında sağaltım sonrası ve 6 ay sonraki remisyon döneminde $U_{Ca/kr}$ ortalamasında sağaltım öncesine göre anlamlı bir fark saptanmaması İYE tedavisi ile $U_{Ca/kr}$ ortalamasının değişmediğini göstermiştir. Sağaltım sonrası ve remisyondaki

$U_{Ca/kr}$ ortalamasının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı olmaması $U_{Ca/kr}$ atılımı yüksek olanlarda İYE'nun daha sık görüldüğü düşüncesinden uzaklaştırmıştır.

İdrarda Ca atılımının yaşla olan negatif yönde ilişkisi bir çok çalışmada bildirilmiş, idrarda Ca atılımının tüm toplumlar için ortak bir referans değeri verilemeyeceği görülmüştür. $U_{Ca/kr}$ değerlerinin yaşa uygun yüzdeler dilimlere göre yorumlanması yanlış HK tanı ve tedavisini önlenmesi açısından önemlidir. Çalışmada İYE sağaltımı öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması ve HK oranı sağlıklı topluma göre yüksek saptansa da olguların yaşa uygun yüzdeler dilim dağılımlarını etkilememiştir.

Çalışmada hiperkalsiüri görülme oranları değerlendirildiğinde, sağaltım öncesi dönemde HK oranı (%19,5), sağaltım sonrası (%14,6), remisyon döneminde (%16,4) saptanmış olup üç dönemde de birbirine yakın bulundu. Çalışma grubunun üç dönemde de HK oranları kontrol grubu HK oranından (%11) farklı bulunmadı ($p=0,36$, $p=0,39$, $p=0,63$) Çeşitli çalışmalarda 0,17-0,28 arası değerler hiperkalsiüri için sınır alınmış, çocuklarda HK sıklığı % 0,6-12,7 arasında bildirilmiş olup, ülkemizde ise % 2,8-12,5 arasında, bölgemizde %9,6 olarak saptanmıştır (13-27). İYE ilişkili hiperkalsiüri sıklığı az sayıda çalışmada bildirilmiş, İYE geçirenlerde HK sıklığı %21-%43 arasında saptanmıştır (30,31). İdiyopatik HK'e ikincil gelişen böbrek taşı dışı hastalıklardan ilk defa Heiliczer ve ark (28) tarafından bahsedilmiş, bu hastalıklardan mikrokristallerin üriner epitelyuma verdiği hasar sorumlu tutulmuştur. Yineleyen İYE geçiren, üriner sistem anatomisi normal olan ve yaşları 6 ay ile 11 yaş arası değişen altı kız çocuğunda hiperkalsiüri tespit edilmiş ve tiazidlerle tedavi sonrası bu çocukların İYE tekrarının kesildiği bildirilmiştir. Lopez ve ark (32) 2-12 yaş arasında 59 yineleyen idrar yolu enfeksiyonu geçiren üriner yol anatomisi normal olan hiperkalsiüri çocukta yaptıkları çalışmada hiperkalsiüri tedavisi sonrası idrar yolu enfeksiyonu sıklığının azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada HK için sınır 0,20 olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubundaki çocukların %76'sında başka tubuler hastalıklar saptanmış, çocuklara DMSA ile bakılmadığından tubuler disfonksiyonun geçirilmiş İYE'lere bağlı gelişip gelişmediği kanıtlanmamıştır. Araştırmacılar üroepitelin konak savunmasında bakterisidal aktivite, yangısal cevap bütünlüğü ve lokal Ig A sekresyonu gibi görevleri olduğu ve hiperkalsiüri esnasında kalsiyum oksalat mikrokristallerinin üroepitele zarar verip bu savunma rolünü zayıflattığını ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar antibakteriyel cevabın başlatılması için bakteri ile epitel hücre yüzeyi arası yakın temas gerektiği ve kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin bu teması engelleyerek savunma mekanizmalarını yavaşlattığını bildirmişlerdir.

Stojanovic ve ark (31) 3-18 yaş arası 118 İYE geçiren olguda enfeksiyondan 6 hafta sonra hiperkalsiüri araştırmış, %21 olguda hiperkalsiüri saptamışlardır. Hiperkalsiüri tanısı 3 kez bakılan rastgele $U_{Ca/kr}$ değerinin 0.21 veya 24 saatlik idrarda 4mg/kg/gün üzerinde olması kabul edilmiştir. Bu çocukların %33'ünde yineleyen enfeksiyon saptamışlar ve tekrarlayan İYE olanlarda hiperkalsiüri görülme sıklığı (%44), ilk kez İYE geçirenlere (%10) oranla anlamlı yüksek bulunmuştur. Hiperkalsiürisi olan grubun $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,42\pm 0,17$, olmayan grubun $0,11\pm 0,05$ bulunmuştur. Hiperkalsiürisi olan grubun %25'inde pozitif aile öyküsü, %50'sinde dizüri, %31'inde mikroskopik hematüri saptanmıştır. Hiperkalsiüri tespit edilen grupta dizüri ve mikroskopik hematüri ve aile böbrek taşı görülme sıklığı hiperkalsiüri olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Vachvanichsanong (29) belirtili idiyopatik hiperkalsiürisi olan 124 çocuğun 50'sinde (%40) İYE tespit etmiştir. Rastgele alınan $U_{Ca/kr}$ değerinin 0.18 veya 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 2mg/kg/gün üzerinde olanlara hiperkalsiüri tanısı konulmuştur. İYE'si olanların %78'inde yineleme, %36'sında hematüri, %36'sında karın ağrısı, %22'sinde enürezis nokturna, %12'sine gündüz idrar kaçırma, %20'sinde dizüri, %10'nunda yan ağrısı, %8'inde (4 olgu) böbrek taşı saptamışlardır. İYE tespit edilen 50 hiperkalsiürili olguya hiperkalsiürilerine yönelik tedavi başlanmış tedavi sonrası 29 olgu 6 yıl izlenebilmiş ve bunların %83'ünde İYE tekrarı olmamıştır. USG değerlendirmesinde bir çocukta VUR, üç çocukta hidronefroz, dört çocukta böbrek taşı tespit etmişlerdir. Bu çalışmada İHK tip ayrımı yapılmamıştır.

Bıyıklı ve ark'nın (30) 5 yaşın üzerinde yineleyen İYE'si olan çocuklarda yaptığı bir çalışmada 75 olgunun 32'sinde (%43) idiyopatik hiperkalsiüri saptanmıştır. Hiperkalsiüri için $U_{Ca/kr}$ üst sınırı 0.24 veya 24 saatlik idrarda 4 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir. Hiperkalsiüri olan grubun $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,50\pm 0,21$, olmayanların $0,10\pm 0,04$ saptanmıştır. İHK'si olan ve olmayan çocuklar işeme bozukluğu, ağrı, hematüri ve böbrek taşı ve aile öyküsü açısından karşılaştırılmış ve iki grup arası anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma grubunda hiperkalsiüri tespit edilen olguların %63'ünde işeme bozukluğu, %50'sinde ağrı, %35'inde hematüri, %6'sında (iki olgu) böbrek taşı, %59 olguda böbrek taşı açısından aile öyküsü mevcutmuş.

Çalışma grubumuzda yaş etkeni dahil edilerek bakılan sağaltım öncesi erkek cinsin $U_{Ca/kr}$ ortalaması ($0,20\pm 0,17$), kızlardan ($0,11\pm 0,12$) farklı değildi. ($p=0,18$). Günlük idrar kalsiyum atımları arasında da fark yoktu. Olguların sağaltım sonrası ve remisyon dönemlerinde de cinsiyetler arası $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyumu atılımı farkı saptanmadı. Üriner sistem taş hastalığını erkeklerde daha sık görüldüğü bilirse de idrarla kalsiyum

atılımının cinsler arası değişkenliği ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bölgemizde yapılan bir çalışmada aynı yaş ortalamalarına sahip kız ve erkeklerde $U_{Ca/kr}$ ortalamaları arası fark saptanmamıştır (129).

Çalışmada olguların İYE tanı yaşı ile sağaltım öncesi bakılan $U_{Ca/kr}$ değerleri arasında negatif zayıf orta derecede ilişki saptanmıştır ($r=-0,32$, $p=0,03$). Küçük yaş gruplarında idrarla kalsiyum atılımının büyük yaş gruplarına göre yüksek olduğu bir çok çalışmada gösterilmiş olup (11,13,19-21,65) çalışma sonuçlarımız bu veriler ile uyumludur. İlimizde çocukların idrar kalsiyum atımlarının yaşa uygun yüzdelik değerlerinin çıkartılması amaçlı yapılan çalışmada da yaş ile $U_{Ca/kr}$ arasında negatif zayıf orta derecede ilişki saptanmıştır. Hiperkalsiüri tanımında $U_{Ca/kr}$ üst sınırı bir çok araştırmacı tarafından 0,21 kabul edilmiştir. Yaş ile idrar kalsiyum atılımının ilişki göz önüne alındığında çocuklarda idrar kalsiyum atılımının değerlendirilmesinde sonuçların yaşa uygun yüzdelik dilimlere göre yorumlanması daha sağlıklı olabilir.

Çalışmada olguların başvuru anında yakınması olmayanlar ile olanlar arasında $U_{Ca/kr}$ atılımı açısından fark saptanmamıştır ($p=0,88$). Yakınmalar tek tek sorgulandığında da yakınma varlığı $U_{Ca/kr}$ ortalamasını etkilememiştir. Hiperkalsiüri olanlarda sık görülen disüri, karın ağrısı, huzursuzluk yakınmaları incelendiğinde huzursuzluğu olan çocuklarda olmayanlara göre $U_{Ca/kr}$ ortalaması yüksek saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,04$). Hiperkalsiüri çocuklarda en sık görülen yakınmalar acil-sık işeme durumu, disüri, karın ağrısı, entürezis diurna, hematüri olarak bildirilmiştir (28). Huzursuzluğu olan çocuklarda bu yakınma disüri veya karın ağrısına bağlı gelişmiş olabilir ve $U_{Ca/kr}$ atımlarının huzursuzluğu olmayanlara göre yüksek olması bu açıdan anlamlı olabilir.

Çalışmada olguların eşlik eden hastalıkları ve bu nedenle kullandıkları ilaçların $U_{Ca/kr}$ ortalamasını etkilemediği saptanmıştır. İşeme bozukluğu olan 10 olgunun $U_{Ca/kr}$ ortalaması $0,06\pm 0,04$, olmayanların ise $0,13\pm 0,14$ idi ve aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0,11$). İşeme bozukluğu olanlarda hiperkalsiüri saptanmadı. Hiperkalsiüri ile işeme bozukluğu arasında ilişkiden Heiliczzer (28) bahsetmiş, hiperkalsiüri olgularda görülen işeme bozukluğunu kalsiyum oksalat mikrokristallerin oluşturduğu mesane irritasyonuna bağlamıştır. Bu çalışmada hiperkalsiüri ile işeme bozukluğu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmada olguların eşlik eden hastalıklar nedeniyle kullandıkları ilaçların $U_{Ca/kr}$ değerini etkilemediği saptanmıştır. Yineleyen İYE nedenli antibiyotik profilaksisi alanlar ile olmayanlar arasında, profilakside en sık kullanılan ilaçlar olan sefuroksim veya nitrofurantoin alanlar arasında $U_{Ca/kr}$ açısından fark bulunmamıştır ($p=0,19$, $p=0,19$). Astım

bronşiale nedenli inhale kortikosteroid kullanan bir olgunun da $U_{Ca/kr}$ değeri 0,04 olup normal sınırlarda saptanmıştır. Diüretik, karbonik asid inhibitörleri, kortikosteroidlerin idrarda kalsiyum atılımını arttırdığı bilinmektedir (62) ancak antibiyotikler ile hiperkalsiüri ilişkisine ait veri bulunmamaktadır. Akçanal ve ark'nın çalışmasında (129) olguların kullandıkları vitamin, flor ve demir preparatları ile $U_{Ca/kr}$ atılımı arasında ilişki saptanmamıştır.

Hiperkalsiürisi olanların %35-69'unun ailesinde üriner sistem taş hastalığına rastlanır (145). Olguların soy geçmişleri sorgulandığında tüm çalışma grubunda 4 olguda (%4,9) anne baba arası akrabalık, yirmüç olgunun (%28) ailesinde böbrek taşı, 5 olgunun (%6,1) ailesinde kum dökme öyküsü mevcuttu. Hiperkalsiürisi olanların %31,3'ünde ailede üriner sistem taş hastalığı, %6,3'ünde ailede kum dökme öyküsü saptandı. Ailesinde üriner sistem taş veya kum hastalığı olması ile HK sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı. Bıyıklı ve ark'nın (30) 5 yaşın üzerinde yineleyen İYE'si olan çocuklarda hiperkalsiüri taraması yaptığı bir çalışmada hiperkalsiürisi olanların %59'unda ailede üriner sistem taş hastalığı bildirilmiştir. Vachvanichsanong belirtili idiyopatik hiperkalsiürisi olan 124 çocuğun taramasında %44 olgunun aile öyküsünde üriner sistem taşı saptamışlardır. Lopez ve ark (32) ise HK'si olan yineleyen İYE'li çocuklarda %34 olguda ailede üriner sistem taşı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda bu çalışmadan farklı olarak hiperkalsiürisi olan çocuklar çalışmaya alınmıştır. Bu nedenle ailede taş sıklığı daha fazla saptanmış olabilir.

Lökositozu olan olguların $U_{Ca/kr}$ ortalaması (0,13±0,15), olmayan olguların ortalaması (0,12 ±0,10) arasında fark bulunmadı (p=0,82). ESR'si yüksek olan olguların $U_{Ca/kr}$ ortalaması (0,14±0,15) ile normal olan olguların (0,12±0,10) aralarında da anlamlı fark yoktu (p=0,53). Akut faz reaktantlarının yüksekliğinin kalsiyum atılımına etkisi ile ilgili veri bulunmamakta olup çalışmada böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmada idrar bulguları ile $U_{Ca/kr}$ arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışma grubumuzda beş olguda (%6,1) hematüri, hiperkalsiürisi olanların ise ikisinde (%13,3) hematüri saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda hematürili olgularda hiperkalsiüri sıklığı %25-35 arasında bildirilmiştir. Hematüri mikrokristallerin üriner epitele verdiği hasara bağlanmıştır. Akil ve ark'nın sıçanlarda yaptığı deneysel hiperkalsiüri modelinde de glomerüllerde yoğun eritrosit birikimi gösterilmiştir. Stojanovic (31) İYE tanısı alan 75 olgunun %6,7'sinde mikroskopik hematüri, mikroskopik hematürisi olan tüm olgularda da idiyopatik HK saptamıştır. Bıyıklı ve ark ise yineleyen İYE tanısı ile izlenen 75 olgunun %14,6'sında hematüri saptamış, bu oran yineleyen İYE ve HK'si olanların %35'ni oluşturmuştur. Lopez ve ark'nın (32) yineleyen İYE ve HK'si olanlarada yaptığı çalışmada hematüri sıklığı %12 olarak bulunmuştur. Sönmez

ve ark'nın çalışmasında hematüri yakınması ile başvuran hastalarda hiperkalsiüri sıklığı % 31,1 olarak saptanmıştır (138). Bu çalışmada hiperkalsiürisi olanlarda hematüri sıklığı Lopez ve ark'ile (32) benzer olarak bulunmuştur. İdiyopatik hiperkalsiüri olgularda mikroskopik veya makroskopik hematüri dışında steril piyüri ve proteinüri de görülebileceği bildirilmiştir. Hiperkalsiüri, hematüri ilişkisi nedeniyle çocuk yaş grubunda hematüri etiolojisinde hiperkalsiürinin de araştırılması önerilmektedir.

İdrar kültüründe *E.coli* üreyenlerle, *E.Coli* dışı mikroorganizma üreyenler arasında $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımı ortalamaları açısından fark bulunmamıştır. İYE'nunda üreyen etken ile bu etkenin hiperkalsiüri ilişkisi hakkında yeterli veri yoktur.

Alt üriner sistem enfeksiyonu (sistit) kabul edilen 31 olgunun sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması (0,13±0,12) ile üst üriner sistem enfeksiyonu (piyelonefrit) kabul edilenlerin (0,12±0,14) $U_{Ca/kr}$ ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,79). Henneman (143) idiyopatik hiperkalsiüri 35 erkek hastada İYE saptamış, bu hastalarda enfeksiyon lokalizasyonunu bildirmemiş ancak piyelonefrite bağlı tubuler hasarlanmanın kalsiyum emilimini azalttığını ve hiperkalsiüriye neden olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada İYE'nu lokalizasyonun idrar Ca atılımı ile ilişkisi olmadığı görülmüştür.

Çalışmada olguların %53,7'inde yineleyen İYE mevcuttu. Yinleyen idrar yolu enfeksiyonu geçirenlerle ilk kez geçirenler arasında tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum ortalamaları açısından fark yoktu. HK görülme sıklığı yineleyen ve ilk kez İYE geçirenler arasında HK sıklığı açısından fark yoktu. Vachvanichsanong ve ark'ı (29) hiperkalsiüri çocuklarda İYE sıklığını %40 olarak bulmuş, bunlarında %78'inde yineleyen İYE saptamıştır. Stojanovic (31) İYE tanılı 75 hastanın %33'ünde yineleyen İYE tespit etmiş, yineleyen İYE'si olanlarda HK sıklığını (%44) ilk enfeksiyon geçirenlere göre (%10) anlamlı yüksek bulmuştur. Bu çalışmada yineleyen İYE ve ilk kez geçirilen İYE arasında idrar kalsiyum atılımı açısından fark saptanmamıştır.

USG bulgusu olanların olmayanlarla sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon dönemlerinde $U_{Ca/kr}$ ortalamaları aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,97, p=0,62, p=0,28) Sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon döneminde günlük idrar kalsiyum atılımı ortalamaları aralarında da anlamlı fark yoktu (p=0,48, p=0,62, p=0,39). Hiperkalsiüri olanların %18,8'inde, olmayanların %21,2'inde USG bulgusu saptandı, aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,56). Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada hiperkalsiüri olanların %37,5'inde, olmayanların %19'unda üriner sistem anomalisi tespit edilmiş, toplam çalışma grubunda bu oran %26,7 olarak verilmiştir.

Hiperkalsiürisi olan ve olmayanlar arasında üriner sistem anomalisi varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (30). Bu çalışmada da hiperkalsiürisi olan ve olmayanlar arasında USG anomalisi varlığı açısından fark bulunmamıştır.

DMSA'da bulgusu olanların olmayanlarla sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon dönemlerinde $U_{Ca/kr}$ ortalamaları karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,36$, $p=0,48$, $p=0,58$). Sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon döneminde günlük idrar kalsiyum atılımı ortalamaları arasında da fark yoktu ($p=0,20$, $p=0,68$, $p=0,47$). Böbreklerde skar veya hipoaktif alan varlığı ile hiperkalsiüri ilişkini araştıran bir veriye rastlanmamıştır.

VUR'u olan olguların olmayanlarla sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon dönemlerinde $U_{Ca/kr}$ ortalamaları karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,32$, $p=0,80$, $p=0,90$). Sağaltım öncesi, sağaltım sonrası ve remisyon döneminde günlük idrar kalsiyum atılımı ortalamaları arasında da fark bulunmadı ($p=0,98$, $p=0,71$, $p=0,10$). VUR'u olan sekiz çocukta üçünde hiperkalsiüri mevcuttu. VUR'u olan ancak o anda İYE'ni olmayan 46 çocukta yapılan bir çalışmada VUR'u olan çocuklarda normal topluma göre hiperkalsiüri sıklığı artmış olarak bulunmuş, VUR derecesi, skar varlığı ile hiperkalsiüri görülmesi arasında ilişki saptanmamıştır (33).

SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan erkek çocukların yaş ortalaması kızlardan daha küçüktü. Cinsler arası tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum ortalamaları açısından fark yoktu.

2. En sık başvuru yakınması ateş yüksekliği idi. Çalışma grubunda huzursuzluk dışındaki yakınmalar ile tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum ortalamaları arasında ilişki saptanmadı.

3. Hastaların eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, ebeveynler arası akrabalık bulunması, soygeçmişte üriner sistem taş-kum öyküsünün olması ile tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımı arasında ilişki bulunmadı.

4. Akut faz reaktantlarının yüksekliği, idrar bakısındaki bulgular, idrar kültüründe üreyen etkenler (*E.coli* ve *E.Coli* dışı etken), enfeksiyonunun lokalizasyonu (alt /üst üriner sistem), ve sağaltımda kullanılan ilaçlar ile tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum atılımı arası ilişki bulunmadı.

5. İYE yineleme oranı kızlarda daha fazlaydı. Yineleyen İYE'nu olan grupta DMSA'da skar oranı daha fazlaydı.

6. İlk defa İYE geçiren çocukların yineleyen İYE geçirenlere göre tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar ortalaması arasında fark yoktu. Bu gruplarda hiperkalsiüri görülme sıklığı açısından da fark bulunmadı.

7. Görüntüleme yöntemlerinde bulgu varlığı tek idrar $U_{Ca/kr}$ ve günlük idrar kalsiyum değerlerini etkilemiyordu.

8. İYE olan çalışma grubunda sağaltım öncesi idrarda kalsiyum atılımı ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu sonuç İYE'nun $U_{Ca/kr}$ atılımını arttırdığını veya $U_{Ca/kr}$ atılımı yüksek olanlarda İYE'nun daha sık görüldüğünü düşündürmüştür. Fakat çalışmanın devamında sağaltım sonrası ve 6 ay sonraki remisyon döneminde $U_{Ca/kr}$ ortalamasında sağaltım öncesine göre anlamlı bir fark saptanmaması İYE'nun $U_{Ca/kr}$ ortalamasını etkilemediğini göstermiştir. Sağaltım sonrası ve remisyonadaki $U_{Ca/kr}$ ortalamasının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı olmaması $U_{Ca/kr}$ atılımı yüksek olanlarda İYE'nun daha sık görüldüğünü hipotezini desteklememiştir.

9. İdrarda Ca atılımı yaşa uygun yüzdelik dilimlere göre değerlendirildiğinde idrarda Ca atılımının yaşa uygun yüzdelik dilimlerde dağılımı sağaltım öncesi, sağaltım sonrası, remisyon döneminde ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur.

10. HK görülme sıklığı İYE olan çalışma grubunda sağaltım öncesi sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

11. Sağaltım öncesi ve sağaltım sonrası idrarda kalsiyum atılımı karşılaştırıldığında; $U_{Ca/kr}$ ortalaması, $U_{Ca/kr}$ 'nin yaşa uygun yüzdelerik dilim dağılımları, HK görölme oranları açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

13. Sağaltım öncesi ve remisyon dönemi karşılaştırıldığında; $U_{Ca/kr}$ ortalaması, $U_{Ca/kr}$ 'nin yaşa uygun yüzdelerik dilim dağılımları HK görölme oranları açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

14. İYE grubu sağaltım öncesi ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında; $U_{Ca/kr}$ ortalaması sağaltım öncesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış, $U_{Ca/kr}$ 'nin yaşa uygun yüzdelerik dilim dağılımları ve HK görölme oranı açısından aralarında fark bulunmamıştır.

15. İYE grubu sağaltım sonrası ve remisyon dönemleri karşılaştırıldığında; $U_{Ca/kr}$ ortalamaları, $U_{Ca/kr}$ 'nin yaşa uygun yüzdelerik dilim dağılımları ve HK saptanma oranları açısından aralarında fark bulunmamıştır.

16. İYE grubu sağaltım sonrası ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında; $U_{Ca/kr}$ ortalaması, $U_{Ca/kr}$ 'nin yaşa uygun yüzdelerik dilim dağılımları ve HK saptanma oranları açısından aralarında fark saptanmamıştır.

17. İYE grubu remisyon dönemi ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında; $U_{Ca/kr}$ ortalaması, yaşa uygun yüzdelerik dilim dağılımları HK görölme oranı açısından aralarında fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak;

Bu araştırmada İYE olan çocuklarda idrarla kalsiyum atılımının normal sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmasına karşın sağaltım sonrası ve remisyon ortalamalarının birbirleri ile ve sağlıklı kontrol ile farklı olmaması İYE ile idrarda kalsiyum atılımı arasında önemli bir ilişki olmadığını düşündürmüştür. Aynı zamanda İYE olan çocuklarda hiperkalsiüri görölme oranı sağlıklı kontrollerden farklı değildir ve HK varlığı İYE için bir risk faktörü değildir.

İYE esnasında $U_{Ca/kr}$ ortalamasının yüksek saptanması İYE tanısı alan çocukların $U_{Ca/kr}$ yönünden izlenmesinin ve bu konuda daha geniş serili klinik ve deneysel araştırmaların yapılmasının uygun olacağını düşündürmüştür.

ÖZET

Hiperkalsiüri ile idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ilişkisi az sayıda araştırmada bildirilmiş olup bu çalışmalarda hiperkalsiürinin mikrokristaller oluşturarak üroepitele hasar verdiği, konak savunmasını zayıflattığı, oluşan kalsiyum kristallerinin bakteriler için bir sığınak oluşturduğu ve böylelikle hiperkalsiürinin idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırladığı belirtilmiştir. Hiperkalsiürinin tedavi edilmesi ile idrar yolu enfeksiyonu sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda, sağaltım öncesi ve sonrasında, enfeksiyondan 6 ay sonra remisyon döneminde idrarda kalsiyum atılımının ($U_{Ca/kr}$), buna etki eden faktörlerin ve İYE ile hiperkalsiüri ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

Çalışmaya idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan yaş ortalaması $5,42 \pm 4,02$ (0,08-14) yıl olan 68'si kız,14'ü erkek toplam 82 çocuk alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalara hastanede yatarken ve evde takip edildiği sürede normal kalsiyum içeren diyet önerilmiştir. Çalışma grubundan İYE sağaltımı öncesi, sağaltım bittikten 3 gün sonra ve İYE'dan 6 ay sonra enfeksiyonsuz dönemde tek idrarda $U_{Ca/kr}$ ve biriktirebilenlerde günlük idrar kalsiyum atılımı araştırılmıştır. Çalışmaya katılan kontrol grubu, ilimizde daha önce yaptığımız, idrar kalsiyum atılımının yüzdelik değerlerinin (persentil) çıkarıldığı "Aydın ilinde çocuklarda idrar kalsiyumunun yüzdelik değerleri ve buna etki eden faktörler" adlı araştırmadan alınmıştır. Kontrol grubu bu araştırmadan çalışma grubumuza benzer yaş ortalaması, cinsiyet ve sayıda oluşan sağlıklı çocuklardan rasgele örnekleme yöntemi ile seçilmiştir.

Çalışma grubunun sağaltım öncesi $U_{Ca/kr}$ ortalaması sağaltım sonrası ve remisyon döneminden yüksek fakat istatistiksel olarak anlamsız, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır. Sağaltım sonrası ve remisyon dönemi $U_{Ca/kr}$ ortalamaları birbirine benzer olup her iki dönemde de ortalama sağlıklı kontrol grubundan yüksek ancak istatistiksel anlamsız bulunmuştur.

Olguların $U_{Ca/kr}$ değerleri kontrol grubunun alındığı çalışmadan elde edilen $U_{Ca/kr}$ 'nin yaşa uygun yüzdelik dilimlerine göre yorumlanmış, gruplar arası yaşa göre yüzdelik dilim dağılımları benzer bulunmuştur.

$U_{Ca/kr}$ 0,21 üzeri veya yaşa uygun $U_{Ca/kr}$ 90p üzeri HK kabul edilmiş, çalışma grubunda sağaltım öncesi hiperkalsiüri oranı sağaltım sonrası ve remisyon döneminden istatistiksel olarak anlamsız yüksek, kontrol grubundan belirgin yüksek ancak istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır. Sağaltım sonrası ve remisyon döneminde de HK oranı kontrol grubundan yüksek ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

$U_{Ca/kr}$ ile yaş arasında zayıf negatif bağlantı saptanmış, cinsiyet, eşlik eden hastalık, sürekli kullanılan ilaç, soygeçmişde akrabalık, üriner sistem taş öyküsü varlığı, boy ve ağırlık değerleri, akut faz reaktanları, idrar bulguları, idrar kültüründe üreyen etken, İYE'nun lokalizasyonu, görüntüleme yöntemlerinde bulgu varlığı ile $U_{Ca/kr}$ değeri arasında ilişki saptanmamıştır. Huzursuzluk yakınması olanların bu yakınması olmayanlara göre $U_{Ca/kr}$ ortalaması anlamlı yüksek bulunmuştur. İYE yineleme oranı kızlarda daha fazla, yineleyen İYE'ü olanlarda DMSA bulgusu anlamlı fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak İYE geçiren çocukların idrarda kalsiyum atılımı sağlıklı çocuklara göre yüksek saptanmıştır. HK görülme oranı İYE geçiren çocuklarda sağlıklı çocuklara göre yüksek saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Yineleyen İYE'da bu çalışmada da böbrek hasarı oranının yüksek saptanması nedeniyle, İYE geçiren çocukların idrarda kalsiyum atılımı yönünden değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) Pediatric Nephrology, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1007-1027.
2. Jones KV. Urinary tract infection in infancy and childhood. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG (eds) Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2th edition, New York, Oxford University Press, 1998:vol 2;1261-1275.
3. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds) Clinical Pediatric Nephrology, 2th edition, India, Informa UK Ltd, 2007:553-572.
4. Rubin RH, Cotran RS, Tolkoff-Rubin N. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM (ed) The Kidney, 5th edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996:vol.2;1597-1654.
5. Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG (eds) Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2th edition, New York, Oxford University Press, 1998: 1213-1230.
6. Cattell WR, Jones KV. Host factors in the pathogenesis of urinary tract infection. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG (eds) Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2th edition, New York, Oxford University Press, 1998:1231-1240.
7. Ereğ E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey, Registry 2005, Turkish society of nephrology, Art Ofset, İstanbul, 2006:64.
8. Noe HN, Stapleton FB. Hypercalciuria and calcium stone disease. In O'Donnell B, Koff SA (Eds) Pediatric Urology, 3th edition, Cambridge, Oxford University Press, 1997:648-650.
9. Cura A, Mir S, Kabasakal C, Akil İ, Keskinoglu A. Böbrek ve üriner sistem hastalıkları. Cura A (editör) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı, İzmir, E.Ç.V.yayımları No:6. 1999: 493-496.
10. Langman CB. Disorders of phosphorus, calcium, and vitamin D. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) Pediatric Nephrology, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2004:237-255.

11. Edelman CM. Hypercalcemia, hypercalciuria, and renal disease. In:Edelman CM (Eds) Pediatric Kidney Disease, 2th edition, United States of America, Little, Brown and Company 1992;1675-1677.
12. Jones K, Mughal Z. Disorder of mineral metabolism and nephrolithiasis. In Webb NJA, Postlethwaite RJ (Eds) Clinical Paediatric Nephrology, 3th edition New York, Oxford University Pres 2003:87-89.
13. Ersoy B, Ertan P, Uyanık BS, Kasırğa E, Ertılav N, Onağ A. Sağlıklı okul çocuklarında idiopatik hiperkalsiüri sıklığı. T Klin Pediatr,11:6-9,2002.
14. Selimoglu MA, Alp H, Bitlisli H, Orbak Z, Energin M, Karakelleoglu C. Urinary calcium excretion of children living in the east region of Turkey. Turk J Pediatr, 40:399-404,1998.
15. Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran N, Gonzalez L, Cella M, Torelli M. Urinary calcium excretion in healthy school children. Pediatr Nephrol,11:186-188,1997.
16. Yarış N,Siga E, Kalyoncu M, Dilber E, Ökten A. Trabzon bölgesi ilkokul çağı çocuklarında idrarda kalsiyum atılımı ve hiperkalsiüri sıklığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi,44:333-337,2001.
17. Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R, Yoshiyuki O, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamada T, Yamauchi K, Kitagawa T. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese Children. Nephron, 91:439-443,2002.
18. Moore ES, Coe FL, Mc Mann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic characteristics. J Pediatr, 92:906-910,1978.
19. Hernandez MarcoR, Nunez Gomez F, Martinez Costa C, Fons Moreno J, Peris Vidal A, Brines Solanes J. Urinary excretion of calcium, magnesium, uric acid and oxalic acid in normal children (in Spanish). An Esp Pediatr,29:99-104,1988.
20. Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, Talukdar B, Murthy NS, Kabi BC. Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. Indian Pediatr,31:311-316,1994.
21. Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. Pediatr Nephrol,14:847-850,2000.
22. Khalil NY, Ahmad S, Khan M, Ali SA, Ali Q, Bukhari SI, Yasinzai MM. Population based data on urinary excretion of various metabolites in children of north western region of Pakistan. J Pak Med Assoc,48:241-242,1998.

23. Bercem G, Cevit O, Toksoy H B, Icagasipglu D, Gültekin A, Tanzer F. Asymptomatic hypercalciuria: Prevalence and metabolic characteristics. *Indian J Pediatr*,68:315-318,2001.
24. Buyan N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Beşbaş N. Okul çocuklarında asemptomatik hiperkalsiüri epidemiyoloji ve patogenezi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*,32:43-50, 1989
25. Çalışkan S, Ertan T Sever L, Arısoy N. İstanbulda çocuklarda hiperkalsiüri taraması. *İst Çocuk Klin Derg*,24:36,1992.
26. Tarakçoğlu M, Şekeroğlu MR, Arslan Ş, Öner AF, Aydın S, Cesur Y, Topal S, Odabaş D. The incidence of idiopathic hypercalciuria in school children in Van. *Turk J Med Sci*,27:171-174,1997.
27. Kavas I, Utkaner I, Mir S, Cura A. Çocuklarda Hiperkalsiüri. VI. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi bildiri özetleri 1989.
28. Heiliczer HD, Canonigo BB, Bishof NA et al. Non calculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Ped Clin Nort Am*,34:711-717,1987.
29. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol*,35:112-116,2001.
30. Bıyıklı NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. *Pediatr Nephrol*,20:1435-1438,2005.
31. Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapic MB et al. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol*,22:1291-1295,2007.
32. Lopez MM, Castillo LA, Chavez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol*,13:433-437,1999.
33. Garcia-Nieto V, Siverio B, Monge M et al. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transp*,18:507-511,2003.
34. Stamm WE, Norrby R. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis Suppl*,39:183-186,2001.
35. Ginsburg CM, McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics*,69:409-412,1982
36. Bagga A. Urinary tract infections: evaluation and treatment. *Indian J Pediatr*,68:40-45,2001.

37. Hobermann A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J*,16:11-17,1997
38. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microb Reviews*,18:417-422,2005.
39. Committee on quality improvement, subcommittee on urinary tract infection. Practice parameter: The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*,103:843-852,1999.
40. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*,116:644-648,2005.
41. Lin DS, Huang SH, Lin CC et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of age. *Pediatrics*,105:20-24, 2000.
42. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics*,102:16-21,1998.
43. Chen L, Baker MD. Racial and ethnic differences in the rates of urinary tract infections in febrile infants in the emergency department *Pediatric emergency care*,22:485-487,2006.
44. Jodal U, Smellie JM, Lax H et al. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in children. *Pediatr Nephrol*,21:785-792, 2006.
45. Zelikovic I, Adelman RD, Nancarrow P. Urinary tract infections in children an update *West J Med*,157:554-561,1992.
46. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I et al. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*,21:1131-1137,2006.
47. Drew JH, Acton CM. Radiological findings in newborn infants with urinary infection. *Arch Dis Child*,51:628-30,1976.
48. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand*,74:925-33,1985.
49. Stull TL, LiPuma JJ. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *Med Clin N Am*,75:287-297,1991.
50. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics*,104:222-226,1999.

51. Roberts KB, Charney E, Sweren RJ et al. Urinary tract infection in infant with unexplained fever: a collaborative study. *J Pediatr*,103:864-867,1983.
52. Winberg J, Andersen HJ, Bergström T et al. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand*,252:1-20,1974.
53. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmsås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 66:232-4,1991.
54. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age *Arch Dis Child*,66:232-236,1991.
55. Reddy PP, Redman JF. The management of childhood urinary tract infections. *J Ark Med Soc*,99:156-158,2002.
56. Semerci N, Altıncık A, Sönmez F, Erdoğan S. İdrar yolu Enfeksiyonu geçiren çocuklarda böbrek hasarlanmasına etki eden faktörler., 50. Milli Pediatri Kongresi, sözlü sunum no:41, Antalya,2006.
57. Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infant. *Pediatrics*,78:96-100,1986.
58. Edelmann CM, Ogwo JE, Fine BP et al. The prevalence of bacteriuria in full term and premature newborn infants. *J Pediatr*,82:125-132,1973.
59. Wettergren B, Hellström M, Stokland E. Six year follow up of infants with bacteriuria on screening. *British Medical Journal*,301:845-848,1990.
60. Hansson S. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls:I. Stability of urinary isolates. *British Medical Journal*,298:853-855,1989.
61. McLachlan MS, Meller ST, Jones ER, Asscher AW, Fletcher EW, Mayon-White RT, Ledingham JG, Smith JC, Johnston HH. Urinary tract in schoolgirls with covert bacteriuria. *Arch Dis Child*,50:253-258,1975.
62. Hanson LA, Fasth A, Jodal U, Kaijser B. Biology and pathology of urinary tract infections. *J Clin Pathol*,34:695-700,1981.
63. Rushton HG. Urinary tract infections in children. *Pediatr Clin N Am*,44:1133-1136,1997
64. Bratslavsky G, Feustel PJ, Aslan AR, Koagn BA. Recurrence risk in infants with urinary tract infections and a negative radiographic evaluation. *J Urol*,172:1610-1613,2004

65. Sastre JBL, Aparicio AR, Cotallo Coto GD et al. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*,22:1735-1741,2007.
66. Gökçe İ, Alpay H, Bıyıklı N et al. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. *Pediatr Nephrol*,21:1327-1328,2006.
67. Abrahamsson K, Hansson S, Jodal U, Lincoln K. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*,152:69-71,1993.
68. Friedman S, Reif S, Assia A, Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-E coli urinary tract infections. *Arch Dis Child*,91:845-846,2006.
69. N Semerci, F Sönmez, A Akdilli, Y Yürekli. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Ultrasonografinin Rolü. 23. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, poster no:81, Antalya, 2006.
70. Fernandes RC, Duarte PD. Perinephric and renal abscesses in children: a study of three cases *Rev Inst Med Trop S Paulo*,44:341-344,2002.
71. Wippermann CF, Schofer O, Beetz R et al. Renal abscess in childhood: diagnostic and therapeutic progress. *Pediatr Infect Dis J*,10:446-50,1991
72. Bollgren I, Winberg J. The periurethral aerobic bacterial flora in healthy boys and girls. *Acta Paediatrica Scand*,65:81-87,1976.
73. Measley RE, Levison ME. Host defense mechanisms in the pathogenesis of urinary tract infection. *Med Clin North Am*,75:275-286,1991.
74. Jantusch BA, O' Donnell R, Wiedermann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*,15:236-240,2000.
75. Benson M, Jodal U, Agace W et al. Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis*,174:1080-1084,1996.
76. Frendeus B, Godaly G, Hang L et al. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med*,192:881-890,2000.
77. Godaly G, Hang L, Frendeus B, Svanborg C. Transepithelial neutrophil migration is CXCR1 dependent in vitro and is defective in IL-8 receptor knockout mice. *J Immunol*,165:5287-5294,2000.
78. Frendeus B, Wachtler C, Hedlund M et al. *Escherichia coli* P fimbria utilize the Toll-like receptor 4 pathway for cell activation. *Mol Microbiol*,40:37-40,2001.

79. Hang L, Frendeus B, Godaly G et al. Interleukin-8 receptor knockout mice have susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med*,192:881-886,2000.
80. Milliner DS.Urolithiasis. In:Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds) *Pediatric Nephrology*, 5th edition,Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1091-1112.
81. Alon US, Srivastava T. Urolithiasis. In:Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds) *Clinical Pediatric Nephrology* 2th edition, India, Informa UK Ltd, 2007:539-552.
82. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H et al. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney Int*,55:1486-1490,1999.
83. Kenda RB, Kenig T, Budihna N. Detecting vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of children with reflux by direct radionuclide cystography. *Eur J Pediatr*,10:735-737,1991.
84. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN et al. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol*,148:1869-1871,1992.
85. Kuczynska R, Czerwionka-Szaflarska M. Incidence of vesicoureteral reflux in siblings of children with reflux-our own observations. *Med Sci Monit* 2001;7:116-120.
86. Simone SC, Adam R, Terry H et al. Familial Vesicoureteral reflux:testing replication of linkage in seven new multigenerational kindreds. *J Am Soc Nephrol*,16:1781-1787,2005.
87. Choi KL, Mc Noe LA, French MC et al. Absence of PAX2 gene mutations in patients with primary familial vesicoureteral reflux. *J Med Genet*,35:338-339,1998.
88. Albertien ME, Bobby PCK, Jiddeke MK et al. Linkage study of 14 candidate genes and loci in four large Deutch families with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*,22:1129-1133,2007.
89. Howard RG, Roebuck DJ, Yeung AU et al. Vesicoureteral reflux and renal scarring in Chinese children. *British J Rad*,74:331-334,2001.
90. Samir IS, Mohammed MT, Fahed HA. Renal scarring and vesicoureteric reflux in childhood urinary tract infection *MEJFM*,5:20-21,2007.
91. Polito C, Francesco R, Signoriello G. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*,21:521-526, 2006.
92. Goldman M, Lahat E, Strauss S et al. Imaging after urinary tract infection in male neonates. *Pediatrics*,17:1232-1235,2007.

93. Prayong V, Pornsak D, Apiradee L et al. Outcome of conservative treatment of primary vesicoureteral reflux in 87 Thai children in a single center. *Int J Urology*,13:1393-1397,2006.
94. Miguel Zerati F, Adriano AC, Urirajara Barroso JR et al. Spontaneous resolution rates of vezicoureteral reflux in Brazilian children:A 30 year experience. *Int Braz J Urol*,33:204-212,2007.
95. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds) *Pediatric Nephrology 5th edition*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1027-1048.
96. Loghman-Adham M, Tejero HT, London R. Acute hemorrhagic cystitis due to *Escherichia coli*. *Child Nephrol Urol*,9:29-32,1989.
97. Jodal U, Linberg U, Lincoln K. Level diagnosis of symptomatic urinary tract infections in childhood. *Acta Paedtr Scand*,64:201-208,1975.
98. Thomas VL, Forland M. Antibody coated bacteria in urinary tract infections. *Kidney Int*,21:5-12,1982.
99. Mengoli C, Arosio C, Bonato D, Spiazzi G, Pancera P, Montesi G. et al. Diagnostic value and biological significance of antibody-coated bacteria in urine. *J Clin Pathol*,33:183-187,1980.
100. Pylkkanen J. Antibody coated bacteria in the urine of infants and children with their fist two urinary tract infections. *Acta Paediatr Scand*,67:275-279,1978.
101. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr Opin Infect Dis*,20:83-87,2007.
102. Pecile P, Miorin E, Romanello C et al.Procalcitonin: a marker severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*,114:249-254,2004.
103. Alain G, Annick GL, Thierry G et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*,20:507-511,2001.
104. Gürgöze MK, Akarsu S, Yılmaz E et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*,20:1445-1448,2005.
105. Roilides E, Papachristou F, Gioulekas E et al. Increased urine interleukin-6 concentrations correlate with pyelonephritic changes on ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid scans in neonates with urinary tract infections *J Infect Dis*,180:904-907,1999.

106. Tullus K, Fituri O, Linne T et al. Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and at 1-year follow-up. *Pediatr Radiol*,24:513-515,1994.
107. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I et al. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. *Med Sci Monit*,10:593-597,2004.
108. Mir S, Aydınok Y, Kabasakal C et al. Veziköüreteral reflü olgularınında renal skarın değerlendirilmesinde beta-2 mikroglobulin. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*,2:112-116,1992.
109. Pupek-Musialik D. Usefulness of beta-2-microglobulin determination in the differential diagnosis of infections in the upper and lower parts of the urinary tract. *Wiad Lek*,43:183-187,1990.
110. Schardjin G, Statius van Eps LW, Swaak AJ, Kager JC. Urinary beta-2 microglobulin in upper and lower urinary tract infections. *Lancet*,14:805-807,1979.
111. Fasth A, Hanson LA, Jodal U, Peterson H. Autoantibodies to Tamm-Horsfall protein with urinary tract infections in girls. *J Pediatr*,95:54-60,1979.
112. Trachtman H, Kahn R. Renal glycosuria in pyelonephritis. *Pediatrics*,83:652-653,1989.
113. Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *Am J Kidney Dis*,17:3-9,1991.
114. Hansson S, Dhamey M, Sigström O et al. Dimercaptosuccinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urolg*,172:1071-1073,2004.
115. Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Biassoni L et al. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child*,90:733-736,2005.
116. International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics*,67:392-397,1981.
117. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskim M, Kearney D et al. Imaging studies after a first time febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*,348:195-202,2003.
118. Blane CE, DiPietro MA, Zerín JM, Sedman AB, Bloom DA. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol*,150:752-755,1993.

119. Constantinos JS, Ekaterini S. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol*,22:937-947,2007.
120. Rachmiel M, Aladjem M, Starinsky R, Strauss S, Villa Y, Goldaman M. Symptomatic urinary tract infections following voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol*,20:1449-1452,2005.
121. Unver T, Alpay H, Karaaslan NB et al.. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. *Pediatr Int*,48:287-291,2006.
122. Polito C, Rambaldi PF, Mana AL et al. Enhanced detection of vesicoureteric reflux with isotopic cystography. *Pediatr Nephrol*,14:827-830,2000.
123. I Gordon. Paediatric aspects of radionuclides in nephrourology In Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Hong Kong Chuchill Livingstone,259-269,1994.
124. Kovanlıkaya A, Okkay N, Çakmakçı H, Ozdoğan O, Değirmenci B et al. Comparison of MRI and renal cortical scintigraphy findings in childhood acute pyelonephritis: preliminary experience. *Eur J Radiol*,49:76-80,2004.
125. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections *Int J Antimicrobial Agents*,28:413-416,2006.
126. Wu CY, Chiu PC, Hsieh KS, Chiu CL, Shih CH. Childhood urinary tract infection: a clinical analysis of 597 cases. *Acta Paediatr Taiwan*,45:328-333,2004.
127. Sönmez F, Eyigör M, Yılmaz C, Eliaçık K, Karadam S, Aydın N. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunda E.coli'e karşı antibiyotik duyarlılığının yıllara göre dağılımı. Nefroloji ve Transplantasyonda Enfeksiyon kongresi, poster no:6, İzmir,2005.
128. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children *Pediatrics*,104:76-86,1999.
129. Akçanal B. Aydın ilinde çocuklarda idrar kalsiyumunun yüzdelik değerleri ve buna etki eden faktörler, Aydın,Uzmanlık tezi, 2004.
130. Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Archives of Disease in Childhood*,49:97-101,1974.
131. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein R. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr*,123:393-397,1993.

132. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr*,143:25-31,1984.
133. Portale AA. Calcium and phosphorus. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds) *Pediatric Nephrology*,5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004:209-236.
134. Guyton AC, Hall JE. Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan hacminin kontrolünde renal mekanizmaların entegrasyonu; potasyum, kalsiyum, fosfat ve magnezyumun renal düzenlenmesi. Guyton AC, Hall JE (Eds). *Tıbbi Fizyoloji*, 9. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 1996;79:362-382.
135. Özgür S. Çocuk beslenmesinde mineraller. Cura A (Editör). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı*, İzmir, E.Ç.V yayınları No:6 1999:161-79.
136. Natalie P So, alexies V.Osorio, Stephen D, Simon Uri S, Alon. Normal urinary calcium/creatinine ratios in African American and Caucasian children. *Pediatr Nephrol*,16:133-139,2001.
137. O'Brien K O, Abrams S A, Stuff JE, Liang KL, Welch TR. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. *Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition*,23:8-12,1996.
138. Sönmez F, Tosun A, Semerci N, Akçanal A. Hematürili çocuklarda hiperkalsiüri sıklığı. *Ege Ped Bül*,10:27-30,2003.
139. Kanwal K. Kher. Urinary stone disease. In Kanwal K. Kher, Sudesh P. Makker (Eds) *Clinical Pediatric Nephrology*, 1th edition,Hardcover, Macgrew Hill Inc. 1992:699-721.
140. Lieske JC, Leonard R, Toback FG. Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystals to renal epithelial cells is inhibited by specific anions. *Renal Physiology*,268:604-612,1995.
141. Apicella LL, Sobota AE. Increased risk of urinary tract infection associated with the use of calcium supplements. *Urol Res*,18:213-217,1990.
142. Akil İ, Kavukçu S, Inan S et al.Evaluation of histologic changes in the urinary tract of hypercalciuric rats. *Pediatr Nephrol*,21:1681-1689,2006.
143. Henneman PH, Benedict PH, Forbes AP et al. Idiopathic hypercalciuria. *New England J Med*,23:802-807,1958.
144. Stechman MJ, Loh NY, Thakker V. Genetics of hypercalciuric nephrolithiasis. *Ann NY Acad Sci*,1116:461-484,2007.

145. Sorensen K, Lose G, Nathan L. Urinary tract infections and diurnal incontinence in girls. *Europ J Ped*,148:146-147,1988.

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR METNİ (BİLGİLENDİRME FORMU)

“Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu ve hiperkalsiüri ışikisi”adlı çalışmada idrar yolu enfeksiyonu geçiren olgulardan enfeksiyon sırasında ve sağaltım sonrası hemen ve 6 ay sonra spot ve günlük idrarda kalsiyum atılımına bakılacaktır.

Bu çalışma bir araştırma olup amacı idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda enfeksiyon esnasında ve sağaltım sonrasında spot ve günlük idrarda kalsiyum atılımının belirlenmesi ve yaş, cinsiyet, üriner enfeksiyonun yeri, aile öyküsü, idrar bulguları, VUR varlığı, renal skar varlığı ve derecesi ile idrarda kalsiyum atılımı arasında ilişki olup olmadığının araştırılması esasına dayanmaktadır. Araştırmada herhangi özel bir tedavi, invazif bir girişim uygulanmayacaktır, araştırmaya bağlı bir zarar sözkonusu değildir. Gönüllüler için herhangi bir risk veya rahatsızlık sözkonusu olmayacaktır. Araştırma esnasında gönüllülerde hiperkalsiüri tespit edilirse etyolojisi araştırılıp, tedavisi uygulanabilmesi gönüllüler için beklenen klinik yararlar arasındadır.

Gönüllüler araştırmaya isteğe bağlı yer alırlar, herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirler ve bu durum cezaya tabi değildir veya gönüllünün yararlarına engel duruma yol açmaz.

Araştırmacılar, etik kurul ve resmi makamdaki görevliler gönüllüye ait tıbbi bilgilere ulaşabilirler ancak bu bilgileri gizli tutmak zorundadırlar. Gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacaktır. Gönüllü bilgilendirilmiş olur formunu imzalamakla bunu kabul eder.

Araştırma sırasında gönüllüyü ilgilendiren bir bilgi ortaya çıkarsa bu gönüllüye ve yasal temsilciye derhal bildirilecektir. Gönüllüler araştırma hakkında Dr Ferah Sönmez'den ek bilgi alabilecek, araştırmaya bağlı bir zarar olduğu takdirde kendisine başvurabileceklerdir.

Ciddi sistemik hastalığı olan, idrar kalsiyum atılımını etkileyecek diüretik benzeri tedavi alan, hiperkalsiüri tanısı alıp bu nedenle tedavi alan, uzun süredir hareketsiz olan olgular araştırma dışı bırakılacaktır. Araştırmada altı ay sürecek, seksen ila yüz arası gönüllü araştırmaya alınacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla sözkonusu klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, İmzası, Tarih, Adresi (telefon no, varsa faks no.)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı, İmzası, Tarih,
Adresi (telefon no varsa faks no)

Açıklamalar yapan araştırmacının Adı, İmzası, Tarih

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı, İmzası, Tarih,
Görevi:

* Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

EK-3

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

1. Aşağıda imzası olan ben “Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu ve hiperkalsiüri ilişkisi” başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.
2. Bu çalışmayı yürüten Prof Dr Ferah Sönmez çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istendiği ve yan etkilerle karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.
3. Dr.Ferah Sönmez / Dr.Nevin Semerci /Dr Ayça Altıncık’a çalışmasıyla ilgili her soruyu sorma fırsatını buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.
4. Dr.Ferah Sönmez / Dr.Nevin Semerci /Dr Ayça Altıncık’a hastalığımızın geçmişini ve kullandığım ilaçları anlattım ve onu bu bilgilerin ayrıntılarını açıklamaya, hasta ve doktor arasındaki sırları koruması şartıyla yetkili kılıyorum.
5. Çalışma boyunca tüm kurallara uyacağıma, Dr.Ferah Sönmez / Dr.Nevin Semerci /Dr Ayça Altıncık ile tam bir uyum içinde çalışacağıma ve sağlığımla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu arayacağımı kabul ediyorum.
6. Bu çalışmanın sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamayacağımı ve özellikle dünya çapında tıp yetkililerine verebileceğini kabul ediyorum.
7. Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

OKUDUM VE ONAYLADIM.

Hastanın adı, soyadı, adresi .

İmza, tarih :

Doktorun adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

Tanığın adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

* Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

EK-4

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA HİPERKALSIÜRİ TARAMASI

1-Ad-Soyad

2-Nefroloji protokol no.

3-Tlf:

4-Doğum tarihi:

5Yaş:

6-Cinsiyet:

7-Boy:

8-Kilo:

9)Geçirilen İYE sayısı : 1) Piyelonefrit : kere

2) Sistit : Kere

10-İYE başlama yaşı

11-DMSA da skar : 1) Yok 2) Var 3)Aktif enfeksiyon 4)Hipoaktif alan varmış
Kontrolde yok.

12-Miksiyo sisto üretografi de reflü : 1)Yok 2) Var 3)Çekilmemiş

13-USG de patoloji : 1) Yok 2) Var

14-İYP de patoloji : 1) Yok 2) Var 3) Çekilmemiş

15-Ürodinami de patoloji: 1) Yok 2) Var 3) Çekilmemiş

16-Başka bir hastalığı var mı? 1)Yok 2) Var

17-Ailede taş hikayesi : 1) Yok 2) Var

18-Ailede kum dökme hikayesi: 1) Yok 2) Var

19-Geçirdiği hastalıkları

A) SAĞALTIM ÖNCESİ

1)Tarih:

2)Enfeksiyon 1)Sistit 2)Piyelonefrit

3)Şikayet: 1) Yok 2)İdrar yaparken yanma 3)Sık idrar yapma 4)Poliüri

5)Yan ağrısı 6)Ateş 7) Kusma

4-Bulgular : 1)Hematüri 2)Ökositüri

5-İdrar kültüründe üreme : 1)Yok 2) E.Coli 3)Klebsiella 4)Proteus 5)Enterekok

6-Diğer

7)Lökositoz : 1)Yok 2) Var

8)Sedimentasyon: 1)Yüksek 2)Normal

9)İdrar Ca/Kreatinin

10)24 saatlik idrarda Ca:

B)SAĞALTIM SONRASI

1)Tarih :

2)Şikayet : 1)Yok 2)İdrar yaparken yanma 3)Sık idrar yapma 4)Poliüri

5)Yan ağrısı 6)Ateş 7)Kusma 8)Karın ağrısı

3)Bulgular : 1)Hematüri 2)lökositüri

4)İdrar kültüründe üreme: 1)Yok 2)Var.....

5)Lokositoz : 1)Yok 2)Var

6)Sedimentasyon : 1)Yüksek 2)Normal

7)İdrar Ca/creatinin: 1) 2) 3)

8)24 saatlik idrarda Ca: 1) 2) 3)

C) REMİSYON

1)Tarih:

2) İdrar Ca/kreatinin

3)24 saatlik idrarda Ca