



The Assessment of Urinary Metabolites in Children with Urinary Tract Infection

İdrar Yolu Enfeksiyonu olan Çocuklarda İdrar Metabolitlerinin Değerlendirilmesi

İdrar Yolu Enfeksiyonunda Üriner Metabolitler / Urinary Metabolites in Urinary Tract Infection

Ercan Nain¹, Sevgi Yavuz², Aysel Kıyak², Oğuzhan Durmaz², Gönül Aydoğan¹, Orhan Korkmaz³
¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ²Çocuk Nefrolojisi Kliniği, ³Radyoloji Kliniği,
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) ile idrar metabolitleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek. **Gereç ve Yöntem:** Tekrarlayan İYE nedeniyle izlenen 14 yaşın altında 80 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların 24 saatlik idrarlarında idrarda kalsiyum (Uca), oksalat (Uox), kreatinin (Ucr) ve sitrat (Ucit) düzeyleri çalışıldı. Referanslara uygun hiperkalsemi, hiperoksalüri ve hipositratri oranları belirlendi. Sodyum nitroprussid test pozitifliği sistinüri kabul edildi. Sonuçlar 30 çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Radyonüklid sintigrafideki renal skar (RS) varlığına göre hastalar iki alt gruba ayrıldı ve her iki alt grupta benzer karşılaştırmalar yapıldı. **Bulgular:** Hasta ve kontrol gruplar arasında hiperkalsiüri, hipositratri ve sistinüri oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Uox/Ucr değeri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksekken ($p = 0,001$); Uca/Ucr ve Ucit/Ucr değerleri her iki grupta benzer bulundu ($p = 0,082$ ve $p = 0,466$). RS (-) ve RS (+) gruplar arasında hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratri ve sistinüri oranları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). **Tartışma:** Üriner oksalat atılımındaki artış İYE için bir risk faktörü olabilir. Hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratri ve sistinüri gibi üriner metabolik bozuklukların İYE zemininde RS gelişimini etkilediğine dair bir kanıt bulunamadı.

Anahtar Kelimeler

İdrar Metabolitleri; İdrar Yolu Enfeksiyonu; Renal Skar; Çocuk

Abstract

Aim: To evaluate the association between urinary tract infection (UTI) and urinary metabolites. **Material and Method:** Eighty children aged below 14 years old who were following for recurrent UTI were enrolled into the study. Urinary calcium (Uca), oxalate (Uox), citrate (Ucit) and cysteine (Ucis) levels were studied in 24 hours urine samples. Hypercalciuria, hyperoxaluria and hypocitraturia were identified according to the reference values. The positivity of sodium nitroprussid test was accepted as cystinuria. The results were compared between patients and control groups involving thirty children. The patients were divided into two subgroups according to the presence of renal scarring (RS) on radionuclide scan. The similar comparisons were made between the subgroups. **Results:** There was no significant difference between the ratios of hypercalciuria, hypocitraturia and cystinuria in patient and control groups ($p > 0.05$). Uox/Ucr levels were significantly increased in patients compared to controls ($p = 0.001$) whereas Uca/Ucr and Ucit/Ucr levels were similar among study groups ($p = 0.082$ and $p = 0.466$). There was no significant difference between RS (-) and RS (+) groups for hypercalciuria, hyperoxaluria, hypocitraturia and cystinuria ($p > 0.05$). **Discussion:** The increase in urinary excretion of oxalate might be a risk factor for UTI. There was no evidence regarding that urinary metabolic abnormalities such as hypercalciuria, hyperoxaluria, hypocitraturia and cystinuria have affected the development of RS in the setting of UTI.

Keywords

Urinary Metabolites; Urinary Tract Infection; Renal Scarring; Child

DOI: 10.4328/JCAM.2753

Received: 25.08.2014 Accepted: 14.09.2014 Printed: 01.04.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 2): 147-50

Corresponding Author: Sevgi Yavuz, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, 34300, İstanbul, Türkiye.

T.: +90 2124041500 F.: +90 2125714790 E-Mail: drsyavuz@gmail.com

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocuklarda en sık görülen enfeksiyöz hastalıklardan biridir. Kızlarda 14 yaşından önce İYE geçirme riski % 3-10; erkeklerde ise %1-3'tür [1,2]. İYE geçiren çocukların %10-30'unda ise hastalık tekrarlar [3]. Tekrarlayan İYE, renal skar gelişimi ile proteinüri, hipertansiyon ve kronik böbrek yetersizliğine (KBY) neden olabilir [4]. Bu ciddi komplikasyonların önlenmesi İYE'nin erken tanı ve tedavisine bağlıdır. Bu nedenle İYE'ye zemin hazırlayan risk faktörlerinin bilinmesi önem arz eder.

İdyopatik hiperkalsiüri (IH) normokalsemi ve ikincil bir neden olmaksızın üriner kalsiyum atılımında artış ile karakterizedir. Her ne kadar olguların çoğu asemptomatik olsa da mikroskopik veya makroskopik hematüri, İYE, işeme disfonksiyonu, karın ağrısı ve ürolitiyazise yol açabilir. Kalsiyum mikro-kristallerinin renal tübüllerde yaptığı epitelyal hasarın bu patolojilerin altındaki temel neden olduğuna inanılmaktadır. Son yıllarda hiperkalsiürinin üriner enfeksiyona zemin hazırladığı yönünde çalışmalar dikkat çekicidir [5-7]. Ancak idrarda kalsiyum dışında diğer metabolitler çalışılmamıştır. Biz bu çalışmada mikrokristallerin potansiyel tübüler hasar yapıcı etkilerini dikkate alarak tekrarlayan İYE olan çocuklarda üriner kalsiyum, oksalat ve sistin atılımı ile İYE arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya T.C Sağlık Bakanlığı Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk nefroloji polikliniğinde 2012-2013 yılları arasında tekrarlayan ateşli İYE nedeniyle takip edilen hastalar alındı. Veziköüretal reflü, üreteropelvik-üreterovezikal darlık gibi obstrüktif üropati saptanan hastalar, sekonder hiperkalsiüriye yol açabilecek bir endokrinopati, nefropati veya metabolik hastalığı olanlar ya da D vitamini, kalsiyum, diüretik gibi ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Aynı yıl içerisinde genel çocuk polikliniğinde izlenen, benzer cinsiyet ve yaş dağılımına sahip, üriner metabolit atılım düzeylerini etkileyebilecek üriner ya da diğer sistem enfeksiyonları, kronik hastalık veya ilaç kullanım öyküsü olmayan 30 çocuk kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma öncesinde 25.06.2009 tarihli 285 sayılı kararla hastanemiz Etik Kurulundan onay alındı. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, başvuru şikâyeti, ilaç kullanımı, ailede taş öyküsü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile idrar metabolik incelemeleri kaydedildi. İYE tanısı klinik bulgular (ateş, dizüri, üriner inkontinans, noktüri, böğür ağrısı), pyüri (idrarda mikroskopisinde ≥ 5 lökosit) ve transüretal kateterizasyon ile alınan idrar kültür örneğinde mikroorganizmanın ($\geq 10^3$ koloni), orta akım idrar kültür örneğinde mikroorganizmanın ($\geq 10^5$ koloni) üremesi ile konuldu. Tüm hastalara üriner sistem ultrasonografisi (USG) ve ^{99m}Tc -dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc -DMSA) sintigrafisi çekildi.

Metabolik incelemeler için İYE'den en az 8 hafta sonrasında 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. İdrarda kalsiyum atılımı >4 mg/kg/gün olması hiperkalsiüri, oksalat atılımı >45 mg/m²/gün olması hiperoksalüri, ürik asit miktarının >815 mg/m²/gün olması hiperüriközürü, sitrat miktarının <180 mg/gr kreatinin olması hipositratri, ardışık iki örnekte sodyum nitroprussid testinin pozitif olması sistinüri olarak kabul edildi [8]. Tüm hastalardan eş zamanlı tam idrar analizi, kan üre azotu, serum kreatinini, kalsiyum, fosfat, sodyum, potasyum, klor, ürik asit, magnezyum, pa-

rathormon ve kan gazı parametreleri çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18 programı kullanıldı. Kantitatif verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı değişkenler parametrik, normal dağılıma uymayanlar ise non-parametrik yöntemlerle analiz edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında independent t testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Kantitatif veriler ortalama \pm standart sapma (ss) değerleri şeklinde ifade edildi. Tüm testler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya yaş ortalaması $65,4 \pm 45,8$ ay (6-168) olan 63'ü kız, 17'si erkek toplam 80 hasta alındı. Kontrol grubunun 13'ü kız, 17'si erkek ve yaş ortalaması $66,4 \pm 45,6$ ay (6-144) idi. Her iki grup arasında yaş dağılımı benzer bulundu ($p = 0,88$). Hastaların 15'inde (%18,7) hiperkalsiüri, 6'sında (%7,5) hiperoksalüri, 3'ünde (%3,7) hipositratri ve 3'ünde sistinüri (%3,7) tespit edildi. Kontrol grubunun 3'ünde (%10) hiperkalsiüri, 1'inde (%3,3) hiperoksalüri, 2'sinde (%6,6) hipositratri ve 1'inde (%3,3) sistinüri saptandı. Her iki grup arasında idrarda anormal kalsiyum, oksalat, sitrat ve sistin atılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p > 0,05$). Uox/Ucr değeri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksekken ($p = 0,001$); Uca/Ucr ve Ucit/Ucr değerleri hasta ve kontrol gruplarında benzer değerlerde bulundu ($p = 0,082$ ve $p = 0,466$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının çalışma verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta grubu (n= 80)	Kontrol grubu (n= 30)	p değeri
Yaş (ay)	65 \pm 46.2	66.4 \pm 45.6	0.88
Cinsiyet, n (%)			
Kız	63 (% 78)	13 (% 43.3)	0.01
Erkek	17 (% 22)	17 (% 56.7)	
Hiperkalsiüri, n (%)	15 (% 18.7)	3 (% 10)	0.27 (x ² = 1.22)
Hiperoksalüri, n (%)	6 (% 7.5)	1 (% 3.3)	0.67 (x ² = 0.64)
Hipositratri, n (%)	3 (% 3.7)	2 (% 6.6)	0.51 (x ² = 0.43)
Sistinüri, n (%)	3 (% 3.7)	1 (% 3.3)	0.91 (x ² = 0.11)
Uca/Ucr (mg/mg)	0.15 \pm 0.13	0.11 \pm 0.12	0.082
Uox/Ucr (mg/mg)	0.07 \pm 0.09	0.03 \pm 0.03	0.001
Ucit/Ucr (mg/mg)	762 \pm 650	629 \pm 253	0.466

DMSA sintigrafisinde 13 hastada renal skar (RS) tespit edildi. Hastalar RS varlığına göre 2 alt gruba ayrıldı ve her iki alt grup arasındaki idrar metabolik incelemeleri karşılaştırıldı. RS (-) gruptaki hastaların 12'sinde (%18) hiperkalsiüri, 6'sında (%8,9) hiperoksalüri, 3'ünde (%4,4) hipositratri, 2'sinde (%2,9) sistinüri tespit edildi. RS (+) hastaların ise 3'ünde (%23) hiperkalsiüri, 1'inde (%7,6) sistinüri saptanırken hiperoksalüri ve hipositratri gözlenmedi. Her iki grup arasında Uca/Ucr, Uox/Ucr, Ucit/Ucr değerleri ve idrarda anormal kalsiyum, oksalat, sitrat ve sistin atılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışmada tekrarlayan İYE olan hastalarda kontrol grubuna

Tablo 2. Renal skar (RS) varlığına göre hastalarda idrar metabolitlerinin ve metabolik bozukluk oranlarının karşılaştırılması

Parametre	RS (-) grup (n= 67)	RS (+) grup (n= 13)	p değeri
Hiperkalsiüri	12 (% 18)	3 (% 23)	0.66 (x2= 0.19)
Hiperoksalüri	6 (% 8.9)	0	0.26 (x2=1.25)
Hipositratüri	3 (% 4.4)	0	0.43 (x2= 0.61)
Sistinüri	2 (% 2.9)	1 (% 7.6)	0.41 (x2= 0.67)
Uca/Ucr (mg/mg)	0.1±0.15	0.18±0.18	0.281
Uox/Ucr (mg/mg)	0.048±0.032	0.05±0.05	0.339
Ucit/Ucr (mg/mg)	662±541	678±432	0.593

kiyasla idrar oksalat atılımının yüksek olduğu; kalsiyum, sitrat ve sistin atılımında ise farklılık olmadığı gözlemlendi. Ayrıca üriner kalsiyum, oksalat, sitrat ve sistin atılımı ile İYE zemininde RS gelişimi arasında bir ilişki bulunamadı.

Son yıllarda bazı yazarlar IH ile İYE arasındaki ilişkiye işaret etmiştir [5-7,9]. Hiperkalsiüride İYE'ye yol açan ana mekanizma kalsiyum oksalat monohidrat (COM) kristallerinin üriner epiteli zedelemesidir. Böylece üriner epitelin konak savunmasında yer alan bakterisidal aktivite, enflamatuvar cevap ve lokal IgA sekresyonu gibi fonksiyonları azalır. Normalde antibakteriyel yanıtın başlatılabilmesi için bakteri ve epitel hücre yüzeyi arasında yakın temas gerekir. Mikro kristaller bu teması bloke ederek savunma mekanizmasını bozar; güvenli bir bariyer oluşturarak idrar akımı ile bakterilerin uzaklaştırılmasını engeller [5,9-11]. Ayrıca, COM kristalleri renal tübül hücrelerde özel genlerin uyarılması ile interstisyel fibrosis gelişimine katkıda bulunur [12]. Lieske ve arkadaşları COM kristallerin uropontin yapımını artırarak monosit ve makrofajların kemotaksisini sağladığını, çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açtığını; böylece böbrek dokusunda inflamasyon ve fibrozise neden olduğunu göstermişlerdir [13].

İdiopatik hiperkalsiüri, çocuklarda %3-9 oranında görülür. Üriner kalsiyum atılımı ırk, coğrafi dağılım ve beslenme şekline göre değişkenlik gösterir [14,15]. Türk çocuklarında IH insidansı %4,7 olarak rapor edilmiştir [16]. Çalışmamızda ise kontrol grubunda %10 oranında hiperkalsiüri tespit edildi. Literatüre göre yüksek olan bu oran çevresel ve besinsel farklılıklarla açıklanabilir. Diğer yandan İYE olan çocuklarda Stajonovac ve arkadaşları %33 [5], Vachvanichsanong ve arkadaşları %40 [10], Türkiye'den Nacaroglu ve arkadaşları %16 [7], Tabel ve Mir % 23 oranında IH bildirmişlerdir [17]. Bıyıklı ve arkadaşları tekrarlayan İYE geçiren 5 yaş üstü 75 çocukta %43 oranında IH saptamıştır [6]. Bizim çalışmamızda ise 0-14 yaş grubu 80 hasta değerlendirilmiş olup IH oranı %18 bulunmuştur. Ancak hastalarda kontrol grubuna göre IH açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aksine, İran'da yapılan bir çalışmada İYE tanılı 70 hasta ve 70 sağlıklı çocuk IH yönünden karşılaştırılmış. Hastalarda kontrol grubuna göre yüksek oranda IH tespit edilmiş (%30 vs %11) [18]. Bu farklılık, çalışmamızdaki kontrol grubun sayısının az olmasına, yaş ve cinsiyet dağılımının farklı olmasına ve yine coğrafi etkilere bağlanabilir.

Üriner enfeksiyonda IH'nin predispozan etkisi araştırılmış olmasına rağmen diğer mikro kristal yapıcı risk faktörleri değerlendirilmemiştir. Bu çalışma, literatürde İYE zemininde üriner oksalat, sitrat ve sistin atılımının incelendiği ilk çalışmadır. Hipositratüri ve sistinüri yönünden hastalarla kontrol grubu arasında farklılık bulunmazken İYE geçiren hastalarda üriner oksalat atılımı-

nın belirgin derecede arttığı gözlemlendi. Bu sonuçlar, hiperkalsiüri kadar hiperoksalürinin de İYE gelişimine katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir. Hiperoksalürinin erken ve etkin tedavisi ile İYE'nin önlenmesinin mümkün olabileceği sonucuna varılabilir. İdrar yolu enfeksiyonunda bakteri invazyonunun başlattığı inflamatuvar süreç bazı hastalarda RS oluşumu ile sonuçlanabilir [19]. Diğer yandan COM kristallerinin de böbrek dokusunda inflamasyon ve fibrozisi uyarabildiği bilinmektedir [13]. Ancak, daha önce RS varlığında idrar metabolitleri ayrıntılı değerlendirilmemiştir. Nacaroglu ve arkadaşları İYE tanılı 224 çocuğun yaklaşık yarısında RS, dörtte birinde VUR tespit etmiş; IH ile RS oluşumu arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır [7]. Çalışmamızda VUR'a ikincil RS riskini azaltmak için reflüsü olmayan hastalar çalışmaya alınmıştır. Üriner kalsiyum, oksalat, sitrat ve sistin atılım oranları açısından RS (-) ve RS (+) hastalar arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar her ne kadar üriner metabolitlerin İYE varlığında RS gelişimini etkileyebileceğini gösterse de hasta sayısının azlığı göz ardı edilmemelidir. Yine örneklerin İYE ile eşzamanlı çalışılmamış olması sonucu etkileyebilir.

Bu çalışmada kontrol grup sayısının hasta grubuna göre az olması, gözlem süresinin kısa olması, İYE ile eşzamanlı çalışılmamış olması ve geniş yaş aralığında aynı diyetle uyum gücünün gibi kısıtlamalar bulunmaktadır. Uzun süreçte, daha fazla hasta gruplarında ve farklı bölgelerde yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalar İYE ve idrar metabolitleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi konusunda daha faydalı olabilir.

Sonuç olarak, üriner oksalat atılımındaki artış İYE için bir risk faktörü olabilir. Hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratüri ve sistinüri gibi idrar metabolik bozukluklarının İYE zemininde RS gelişimini etkilediğine dair bir kanıt bulunamamıştır. Daha geniş serilerde yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

- Mishra OP, Abhinay A, Prasad R. Urinary tract infections in children. Indian J Pediatr 2013;80(10):838-43.
- Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin North Am 2006;53(3):379-400.
- Yalçinkaya F. Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonları ve vezikoureteral reflü. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008;4:42-8.
- Jantausch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, Eds. Clinical Nephrology 2nd Ed, London: Informa Co, 2006;553-74.
- Stojanović VD, Milosević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. Pediatr Nephrol 2007;22(9):1291-5.
- Bıyıklı NK, Alpay H, Guran T. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections: incidence and symptoms in children over 5 years of age. Pediatr Nephrol 2005;20(10):1435-38.
- Nacaroglu HT, Demircin G, Bülbül M, Erdogan O, Akyüz SG, Caltık A. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children. Ren Fail 2013;35(3):327-32.
- Alon US, Srivastata T. Urolithiasis. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (Eds). Clinical Pediatric Nephrology Informa Healthcare 2007; 2nd Edition: 539-51.
- Lopez MM, Castillo LA, Chavez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. Pediatr Nephrol 1999;13(5):433-7.
- Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. Scand J Urol Nephrol 2001;35(2):112-6.
- Lieske JC, Leonard R, Toback FG. Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystals to renal epithelial cells is inhibited by specific anions. Am J Physiol 1995;268(4 Pt 2):604-12.
- Hammes MS, Lieske JC, Pawar S, Spargo BH, Toback FG. Calcium oxalate mo-

- nohydrate crystals stimulate gene expression in renal epithelial cells. *Kidney Int* 1995;48(2):501-9.
13. Lieske JC, Hammes MS, Hoyer JR, Toback FG. Renal cell osteopontin production is stimulated by calcium oxalate monohydrate crystals. *Kidney Int* 1997;51(3):679-86.
14. Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978;92(6):906-10.
15. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol* 2013;31(5):1087-92.
16. Erol I, Buyan N, Ozkaya O, Sahin F, Beyazova U, Soylemezoglu O, Hasanoglu E. Reference values for urinary calcium, sodium and potassium in healthy newborns, infants and children. *Turk J Pediatr* 2009;51(1):6-13.
17. Tabel Y, Mir S. The long-term outcomes of idiopathic hypercalciuria in children. *J Pediatr Urol* 2006;2(5):453-8.
18. Sadeghi-Bojd S, Hashemi M. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections among children in Zahedan, Iran. *J Pak Med Assoc* 2008;58(11):624-6.
19. Svanborg C. Urinary tract infections in children: microbial virulence versus host susceptibility. *Adv Exp Med Biol* 2013;764:205-10.

How to cite this article:

Nain E, Yavuz S, Kiyak A, Durmaz O, Aydoğan G, Korkmaz O. The Assessment of Urinary Metabolites in Children with Urinary Tract Infection. *J Clin Anal Med* 2015;6(suppl 2): 147-50.