

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU VE VEZİKOÜRETERAL  
REFLÜ OLAN ÇOCUKLARDA Hs-CRP, SERUM, İDRAR  
FİBRONEKTİN VE İDRAR BETA-2 MİKROGLOBULİN  
DÜZEYLERİ

Dr. Hülya POYRAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2010



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU VE VEZİKOÜRETERAL  
REFLÜ OLAN ÇOCUKLARDA Hs-CRP, SERUM, İDRAR  
FİBRONEKTİN VE İDRAR BETA-2 MİKROGLOBULİN  
DÜZEYLERİ

Dr. Hülya POYRAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Nurdan KURAL

ESKİŞEHİR  
2010

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Hülya POYRAZ'a ait "İdrar yolu enfeksiyonu ve veziköüreteral reflü olan çocuklarda hs-CRP, serum, idrar fibronektin ve idrar beta-2 mikroglobulin düzeyleri" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 16 Şubat 2010

|              |   |
|--------------|---|
| Jüri Başkanı | Prof. Dr. Nurdan<br>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı         |
| Üye          | Prof. Dr. Sultan AYDOĞDU<br>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı |
| Üye          | Doç. Dr. Bilal YILDIZ<br>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı    |

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarihli Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tezimin her aşamasında katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nurdan KURAL başta olmak üzere, ilgisini ve emeğini eksik etmeyen, mesleki, bilimsel ve insani olarak sayılamayacak katkılarını yoğun olarak hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Sultan AYDOĞDU ve Doç. Dr. Bilal YILDIZ'a yardımları ve destekleri, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ömer Çolak ve Arş.Gör Dr. Ali Dokumacıoğlu'na katkıları için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Poyraz, H. İdrar yolu enfeksiyonu ve vezikoüreteral reflü olan çocuklarda high sensitif CRP, serum, idrar fibronektin ve idrar beta-2 mikroglobulin düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve vezikoüreteral reflü VUR olan çocuklarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), high sensitif CRP (Hs-CRP), serum, idrar fibronektin (FN) ve idrar beta-2 mikroglobulin ( $\beta$ 2-M) düzeylerini inceleyerek renal skar varlığı ile ilişki olup olmadığını araştırmak istedik. Çalışmaya ilk İYE geçiren VUR (-) 20 hasta, tekrarlayan İYE geçiren VUR (-) 20 hasta, VUR (+) 16 hasta, İYE olmayan VUR (+) 16 hasta ve 16 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. ESH, CRP ve hs-CRP düzeyleri tüm İYE olan hastalarda kontrol grubundan, tekrarlayan İYE geçiren hastalarda, ilk İYE geçiren hastalardan ve de skar saptanan hastalarda skar olmayan hastalar ve kontrol grubundan yüksek bulundu. İdrar  $\beta$ 2-M düzeyi, tekrarlayan İYE geçiren hastalarda, ilk İYE geçiren hastalardan ve renal skar saptanan hastalarda, skar olmayan hastalardan anlamlı yüksekti. VUR olan, İYE (+) ve İYE (-) hastaların idrar  $\beta$ 2-M düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. VUR olan tüm hastaların idrar  $\beta$ 2-M düzeyi, kontrol grubundan yüksekti. İYE olan hastaların serum FN düzeyi ile kontrol grubu arasından fark bulunmadı Serum FN düzeyi İYE (-) VUR (+) hastalarda kontrol grubundan düşük buludu. İdrar FN düzeyleri İYE olan olmayan, VUR olan olmayan tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Sonuç olarak, ESH, CRP, hs-CRP İYE tanısında önemli olup, İYE olmayan VUR olan hastalarda hs-CRP'nin kontrol grubundan yüksek bulunması, VUR varlığının gösterilmesinde hs-CRP'nin daha anlamlı olduğunu düşündürdü. İdrar  $\beta$ 2-M düzeyleri ise İYE'den çok reflü ve skardan etkilenmekte ve bu hastalarda ilk olarak değerlendirilmesi gereken bir laboratuvar incelemesi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İYE ve VUR tanısında, parankimal hasarın erken belirlenmesinde serum ve idrar FN düzey ölçümü kullanılabilir bir belirteç gibi görünmemektedir.

**Anahtar kelimeler:** İdrar yolu enfeksiyonu, vezikoüreteral reflü, fibronektin, hs-CRP, beta-2 mikroglobulin

## ABSTRACT

**Poyraz, H. The levels of high sensitive CRP, serum, urine fibronectin and urine beta-2 microglobulin in children with urinary tract infection and vesicoureteral reflux. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Speciality Thesis Eskişehir, 2010.** In our study, we aimed to investigate whether erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), high sensitive CRP (Hs-CRP), serum and urine fibronectin (FN) and urine beta-2 microglobulin ( $\beta$ 2-M) are in an association with presence of renal scarring in children urinary tract infection (UTI) and vesicoureteral reflux (VUR). Study included 20 patients with initial UTI, VUR (-); 20 patients with recurrent UTI, VUR (-); 16 patients with VUR (+), 16 patients without UTI, VUR (+) and 16 healthy children as a control group. The ESR and hs-CRP levels were higher in patients with recurrent UTI than patients with initial UTI. The ESR, CRP and hs-CRP levels were higher in UTI patients detected scarring on DMSA investigation compared to those without scarring and control group. The urine  $\beta$ 2-M levels were higher significantly in patients with recurrent UTI than patients with initial UTI and in patients with scarring than without scarring. There was no significant difference on urine  $\beta$ 2-M levels between VUR patients with and without UTI. The urine  $\beta$ 2-M levels of patients with VUR were higher compared to control group. The urine  $\beta$ 2-M level was significantly higher in patients with scarring than without scarring. The serum and urine FN levels were found non significant statistically in all groups with or without UTI and VUR. The serum fibronectin level were lower in patients with UTI (-) - VUR (+) than control group. The urine fibronectin levels were not statistically significant among all groups in patients with or without UTI, with and without VUR. As a conclusion, ESR, CRP, Hs-CRP is important in urinary tract infection diagnosis and the finding that hs-CRP level is higher than the control group in VUR patients without UTI is significant to establish the diagnosis of VUR. Urine  $\beta$ 2-M levels are affected by reflux and scar than UTI and we decided that  $\beta$ 2-M should measured firstly in these patients. In diagnose of UTI and VUR, the measurement of serum and urin fibronectin level seem not to be an available marker in early parenchymal damage.

**Key Words:** Urinary tract infection, vesicoureteral reflux, fibronectin, hs-CRP, beta-2 microglobulin.

**İÇİNDEKİLER**

|                                   | Sayfa |
|-----------------------------------|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI         | iii   |
| TEŞEKKÜR                          | iv    |
| ÖZET                              | v     |
| ABSTRACT                          | vi    |
| İÇİNDEKİLER                       | vii   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ    | viii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                   | ix    |
| TABLOLAR DİZİNİ                   | xi    |
| 1. GİRİŞ                          | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER                 | 3     |
| 2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanım | 3     |
| 2.1.2. Epidemiyoloji              | 6     |
| 2.1.3. Sorumlu Etkenler           | 7     |
| 2.1.4. Patogenez                  | 7     |
| 2.1.5. Klinik                     | 16    |
| 2.1.6. Tanı Yöntemleri            | 18    |
| 2.1.7. Tedavi                     | 27    |
| 2.2. Veziköüreteral Reflü Tanım   | 29    |
| 2.2.1. Epidemiyoloji              | 30    |
| 2.2.2. Patogenez                  | 31    |
| 2.2.3. VUR Nefropatisi            | 32    |
| 2.2.4. Tedavi                     | 34    |
| 2.3. C-Reaktif Protein            | 34    |
| 2.4. Beta-2 Mikroglobulin         | 35    |
| 2.5. Fibronektin                  | 37    |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                | 40    |
| 4. BULGULAR                       | 42    |
| 5. TARTIŞMA                       | 59    |
| 6. SONUÇLAR                       | 65    |
| KAYNAKLAR                         | 68    |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|               |                                       |
|---------------|---------------------------------------|
| ABU           | Aseptomatik bakteriüri                |
| AFY           | Akut faz yanıtı                       |
| $\beta$ 2-M   | Beta-2 mikroglobülin                  |
| CRP           | C-reaktif protein                     |
| DMSA          | Dimerkaptosüksinik asit               |
| DTPA          | Dietilen triamin pentaasetikasit      |
| E.col         | Escherichia coli                      |
| ESH           | Eritrosit sedimentasyon hızı          |
| HlyA          | Alfa-hemolisin                        |
| Hs-CRP        | High sensitif C-reaktif protein       |
| İYE           | İdrar yolu enfeksiyonu                |
| LPS           | Lipopolisakkarit                      |
| MAG-3         | Merkaptoasetiltriglisin renografi     |
| MMP           | Matriks metalloproteinaz              |
| MR            | Metsilin direçli stafilococcus aureus |
| MRU           | Manyetik rezonans ürografi            |
| RNC           | Radyonüklid sistografi                |
| TGF- $\beta$  | Transforming growth factor- $\beta$   |
| THP           | Tamm-Horsfall Proteini                |
| TIMP          | Metalloproteinaz doku inhibitörü      |
| TLR           | Toll-like reseptör                    |
| TNF- $\alpha$ | Tümör nekroz faktör- $\alpha$         |
| USG           | Ultrasonografi                        |
| VCU           | Voiding sistoürografi                 |
| VUR           | Vezikoüreteral reflü                  |

## ŞEKİLLER

|   | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Enfeksiyona bağlı renal hasar mekanizmaları  | 13    |
| 2.2. Piyelonefritik skar patogenezi   | 15    |
| 2.3. Renal USG’de skarlı böbreğin görüntüsü   | 22    |
| 2.4. Vezikoüreteral reflünün derecelendirilmesi   | 24    |
| 2.5. DMSA’da skarın görünümü  | 26    |
| 2.6. Fibronektinin yapısı   | 37    |
| 4.1. Hastaların başvuru şikayetleri ve görülme sıklıkları   | 43    |
| 4.2. Grupların ESH değerlerinin istatistiksel karşılaştırması   | 45    |
| 4.3. Grupların CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması   | 46    |
| 4.4. Grupların Hs-CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması  | 47    |
| 4.5. Grupların idrar $\beta$ 2-M değerlerinin istatistiksel karşılaştırması   | 47    |
| 4.6. Grupların serum FN değerlerinin dağılımı   | 48    |
| 4.7. Grupların idrar FN değerlerinin dağılımı   | 48    |
| 4.8. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun ESH değerlerinin istatistiksel karşılaştırması                | 50    |
| 4.9. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması                | 51    |
| 4.10. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun hs-CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması            | 52    |
| 4.11. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun idrar $\beta$ 2-M değerlerinin istatistiksel karşılaştırması | 52    |
| 4.12. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun serum FN değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.         | 53    |
| 4.13. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun serum FN değerlerinin istatistiksel karşılaştırması          | 54    |
| 4.14. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun ESH değerlerinin istatistiksel karşılaştırması                 | 55    |
| 4.15. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması                 | 55    |

|  |    |
|--|----|
| 4.16. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun hs- CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması            | 56 |
| 4.17. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun idrar $\beta$ 2-M değerlerinin istatistiksel karşılaştırması. | 57 |
| 4.18. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun serum FN değerlerinin istatistiksel karşılaştırması           | 57 |
| 4.19. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun idrar FN değerlerinin istatistiksel karşılaştırması           | 58 |

**TABLULAR**

|   | Sayfa |
|---|-------|
| 4.1. Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı  | 42    |
| 4.2. Başvuru şikayetlerinin sıklık sırasına ve yaş gruplarına göre dağılımı   | 43    |
| 4.3. İYE olan hastalarda görülen anomaliler ve sıklıkları   | 44    |
| 4.4. Hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve sıklıkları   | 45    |
| 4.5. İYE olan tüm hastalar, ilk İYE olan, tekrarlayan İYE olan hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri | 49    |
| 4.6. Hasta gruplarının skar dağılımı  | 50    |
| 4.7. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri                               | 54    |
| 4.9. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri                                 | 58    |

## 1.GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağında sık görülen önemli bir morbidite nedenidir. Bu enfeksiyonlar semptomatik olabildiği gibi asemptomatik olarak da karşımıza çıkabilmektedir. İYE tedavisinde başarılı olabilmek için erken tanı konulması ve tedavinin erken başlatılması önemlidir (1- 4).

Çocuklarda İYE oluşumunda en önemli faktör anatomik malformasyonlardır (3). Bunlar arasında vezikoüreteral reflünün (VUR) özel bir yeri vardır. VUR idrarın düşük veya yüksek basınçlı, enfekte veya steril olarak böbreğe doğru geri akımıdır. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda VUR sıklığı %21.7-61 arasında değişmektedir (5, 6). Böbrek hasarı hem reflü hem de enfeksiyonlar sebebiyle oluşur (7). Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklar ve genç yetişkinlerin %25'inde altta yatan sebep reflü nefropatisidir (8). Yine bu yaş grubunda saptanan hipertansiyonun %30'u reflü nefropatisi sonucu oluşmaktadır (9).

İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda ateş, karın ağrısı gibi veya idrara yönelik yakınmaların yanı sıra lökositoz, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi basit laboratuvar incelemeleri enfeksiyon düzeyi hakkında fikir verebilir (10). Ancak hergün enfeksiyon düzeyini daha doğru gösteren yeni bir belirleyici ortaya koymak için çalışmalar yapılmaktadır.

Düşük konsantrasyonlardaki CRP düzeyini belirlemek için high sensitif CRP (hs-CRP) yöntemi geliştirilmiştir (11). Hs-CRP'nin inflamasyonla seyreden hastalıkların değerlendirilmesinde değerli olduğu bilinmektedir.

Tubuler disfonksiyon akut piyelonefritin önemli bir bulgusudur. Proksimal tubulus fonksiyonunun bozulması, normalde proksimal tubuler hücreler tarafından tamamen reabsorbe olan, idrar beta- 2 mikroglobülin ( $\beta$ 2-M) atılımında artışa neden olur (12-14).

Renal skar gelişimi, bakterinin renal dokuya invazyonu ile oluşan renal medulladaki inflamatuvar yanıtı bağlıdır (15, 16). Fibrozis, interstisyel doku ve mezanjiyumda tip I, III ve IV kollajenler, fibronektin, laminin ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks bileşenlerin artmasına bağlıdır (17). Fibronektin bu süreçte önemli bir rol oynar. Hasara uğramış glomerülusta, fibronektin bazal membran rejerasyonu veya skar gelişimi ile ilişkilidir.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan her çocukta mutlaka öncelikle ultrasonografi (USG) yapılarak kabaca böbrek anomalisi varlığı ve böbreklerin durumu değerlendirilmelidir (10). Daha sonrasında teknesyum 99-m dimerkaptosüksinid asit sintigrafisi (DMSA) ile skar varlığı, dietilen triamin pentaasetikasit sintigrafisi (DTPA) ile her bir böbreğin fonksiyonu değerlendirilebilir. Gerektiğinde VUR tanısı için voiding sistoureterografi (VCUG) çekilmelidir (10).

Bizde bu çalışmada İYE ve VUR olan çocuklarda hs-CRP, serum, idrar fibronektin düzeyleri ve idrar  $\beta$ 2-M düzeylerini inceleyerek renal skar varlığı ile ilişki olup olmadığını araştırmak istedik.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu

#### 2.1.1. Tanım

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.

#### 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 görülür.

##### Anlamli Bakteriüri

Bakteriürinin, enfeksiyona yada bulaşa 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 anlamli bakteriüri olarak kabul edilir. Ancak bu değer klinik duruma, çocuğun yaşına ve idrarın elde ediliş yöntemine göre değişir. Anlamli 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 saptanmasıdır.

### **Belirtisiz (Asemptomatik) Bakteriüri**

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

### **Klinik Tanımlamalar**

İdrar yolu enfeksiyonu üriner yolun tümünü veya bir parçasını kapsayabilir. Klinik tanımlamalar, tutulan bölgeyi ayırt etmede kullanılır.

### **Sistit**

Ağrılı, sık idrar yapma gibi bulgularla birlikte olan mesane enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır. En sık okul çağındaki kızlarda görülür ve % 25 tekrarlama eğilimi içindedir. 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).

### **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). İdrar kültüründe üreme olan olgulara antibiyotik tedavisi verilmelidir.

### **Asemptomatik Bakteriüri**

İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda her zaman semptomatik seyretmez, asemptomatik bakteriüri şeklinde de görülebilir. Asemptomatik bakteriüri (ABU) çocuklarda, bütün yaş gruplarında semptomatik İYE'den daha sık görülmektedir. ABU 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 (16). Kısa süreli antibiyotik tedavisi ile bakteriüri kaybolur, ancak kız çocuklarda tekrarlama riski vardır. Ayrıca bu çocuklarda piyelonefrit riski az da olsa mevcuttur (104, 38).



### **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).

### **Kronik Piyelonefrit**

Böbreğin özgün patolojik bir görünümünü yansıtan kronik piyelonefrit tanımı, genellikle böbrek ve pelvikaliksiel sistemdeki ilerleyici bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan bir tür interstisyel inflamasyondur (1-4).

### **İntrarenal veya Perinefritik Abse**

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

### **Ürosepsis**

İdrar yolu enfeksiyonunun bir komplikasyonu olup, üriner yol kökenli bakteriler aracılığı ile oluşan semptomatik bakteriyemi tablosu için kullanılan tanımlamadır (1-3).

### **Tedavi Tanımlamaları**

#### **Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonu**

İdrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlayan üriner sistemin fonksiyonel veya yapısal bir bozukluğu vardır veya İYE'nin tedavisini zorlaştıran faktör varlığında gelişen enfeksiyondur.

#### **Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu**

İdrar yolu enfeksiyonu özellikle idrar yollarında vezikoüreteral reflü (VUR) gibi anatomik defekt, üriner obstrüksiyon, mesane divertikülü olan hastalarda %30-40 sıklıkla yineleyebilir (95). İYE olan yenidoğanların yaklaşık %25'inde yineleme görülür. Genel olarak kız çocuklarında yineleme riski %40, erkek çocuklarında %32'dir (16).

Tekrarlayan enfeksiyonlar etiyolojilerine göre persistan bakteriüri, relaps ve reenfeksiyon şeklinde sınıflandırılmıştır.

### **Persistan Bakteriüri**

Tedaviye rağmen idrar kültüründe üremenin devam etmesidir. En sık neden yetersiz antibiyotik tedavisi, tedavi edici dozun altında ilaç alımı, uyum bozukluğu, malabsorbsiyon, ilaç metabolizmasındaki bozukluklar, üropatojenin verilen antibiyotiğe dirençli olmasıdır.

### **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. Bakteri eradike edilememiştir. Genellikle anatomik bozukluk veya enfekte üriner sistem taşı, üreteral stent, üretral kateter gibi antibiyotik tedavisinin etkili olmadığı hazırlayıcı nedenler vardır.

### **Reenfeksiyon**

İlk saptanan mikroorganizmadan farklı bir bakteri ile enfeksiyonun yineleme göstermesidir.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağı enfeksiyonları içinde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (3, 34, 36). İYE belirtisiz seyredebileğinden görülme sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte görülme sıklığı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı değişmektedir (34, 38, 42, 43).

Çocuklardaki İYE yıllık aile hekimi vizitlerinin %0.7'sini, acil servis vizitlerinin %5-14'ünü oluşturmaktadır (38, 40, 42). İYE genel görülme sıklığı %7 olarak bildirilmiştir (42). Görülme sıklığı yaşamın ilk yılında en yüksektir. Yaşa göre oran hesaplandığında İYE prevalansı, 0-3 aylık bebeklerde %7.5, 3-6 aylık bebeklerde %5.7, 6-12 aylık bebeklerde %8.3 ve 1 yaşından büyük çocuklarda %2.1 olarak bildirilmiştir (42). İlk aylarda erkek cinsiyette daha sık saptanıp, 3-6. aydan sonra kız cinsiyette sıklık artmaktadır (16, 44). Yenidoğanlarda bakteriüri insidansı %1-1.4 arasında olup erkek/kız oranı 2.8-5.4/ 1 arasındadır (83, 133).

İYE yaşam boyu görülme sıklığı kızlarda %3.3-8.4, erkeklerde %1.1-1.8 olup, kızlarda erkeklerden 3-5 kat fazladır (45).

### 2.1.3. Sorumlu Etkenler

İdrar yolu enfeksiyonunda tüm yaş gruplarında en sık saptanan etken Gram negatif enterik bakterilerdir. *Escherichia coli* (*E. coli*) ilk idrar yolu enfeksiyonlarının %80-90'undan sorumlu olan etkendir (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 (38, 65, 66, 67). *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* ve Grup B streptokoklar da İYE'nin çocuklarda görülen diğer nadir etkenleri arasındadır.

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.*, *Enterobakter spp.* izlemiştir (66).

Hastaneye yatan İYE'li hastalarda ise sorumlu mikroorganizma dağılımı oldukça farklılık göstermektedir(4, 15). *E. coli* görülme oranı %50'ye düşerken, geriye kalan hastalarda *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Enterococcus* ve *S. epidermidis* sorumludur (1, 4, 15).

Fungal enfeksiyonlara daha nadir rastlanmakla birlikte sıklıkla *Candida* türleri en sık etkendir. Hastaların çoğunluğunu uzun süre foley kateter takılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, diabetes mellituslu olan ve kortikosteroid kullanan immümsuprese hastalar oluşturur (1, 3, 15, 38).

Bakteriler ve mantarlar dışında *Chlamydia trachomatis*, Ureaplazma uraliyticum ve virüsler (özellikle adenovirus) de oldukça nadir görülen İYE etkenleridir.

### 2.1.4. Patogenez

Normalde üretranın distal kısmı dışındaki idrar yolları sterildir. Buna rağmen İYE çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve bazı çocukların tekrarlayan İYE geçirme eğilimleri vardır. Enfeksiyon ajanlarının üriner sisteme ulaşması üç yolla olmaktadır.

#### Periüretral Bakteri Florası ve Assendan Yol

Normal koşullarda üretra, periüretral bölge ve vajen girişindeki flora, üropatojen olarak tanımlanan aerob ve anaerob patojenlerle kolonize olmuştur. Bu

bölgede özellikle üretranın distal parçasında Laktobasiller, koagülaz (-) Staphylococcus, Cornybacterium ve %25 oranında aerobik bakteriler bulunmaktadır(1, 3, 4). Bu bakteriler patojenik mikroorganizmalara karşı normal savunmadan sorumludurlar. İYE gelişimindeki ilk basamak bu flora dengesinin bozulması ve gram negatif, özellikle E. coli ile kolonizasyonun gelişmesidir. Küçük bebek ve çocuklarda perine ve periüretral bölgede E. coli, Enterobakterisea ve Enterekok kolonizasyonu vardır (18). Bu durum antibiyotik kullanımı, hormonal ve metabolik nedenler, kişisel hijyen alışkanlıkları sonucu da ortaya çıkabilmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonunda gelişiminde ikinci basamak kolonize olan üropatojen bakterilerin transüretral geçiş ile mesaneye ulaşmasıdır.

### **Hematojen Yol**

İdrar yolu enfeksiyonunun insanlarda hematojen yolla üriner traktusa ve böbreğe ulaşması oldukça nadirdir. Tüm enfeksiyonların %3'ünden daha azı hematojen yolla yayılım sonucu ortaya çıkmaktadır (4). Böbrek yapısını ve fonksiyonunu bozan herhangi bir anomali, özellikle idrar akımını bozan obstrüksiyon, böbreklerin hematojen yolla enfeksiyonunu kolaylaştırır. Genellikle yenidoğanlarda hematojen yolla İYE gelişir.

### **Komşuluk Yolu**

Barsak fistülü veya vaginal fistüllerin varlığında, mikroorganizmalar böbreğe komşuluk yoluyla ulaşabilmektedirler.

Mikroorganizmaların üriner traktusa ulaşmasından sonra enfeksiyon oluşabilmesi için bakteriyel virülans faktörlerinin önemi bilinmektedir. Ancak tekrarlayan İYE'de mikroorganizmaya ait faktörlerden daha çok, konakçıya ait mekanizmaların yetersizliği sorumlu tutulmaktadır.

### **Üriner Traktusun Doğal Koruma Mekanizmaları**

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 (58).

### **İdrara Ait Özellikler**

İdrar hem in vivo hem de in vitro 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. Bakteriyel çoğalmayı kolaylaştıran glukoz ve serbest demirin idrarda olmaması bilinen koruyucu mekanizmalardan diğerlerini oluşturur (4, 58).

### **Mukozal Faktörler**

Üriner sistem mukozasının intrinsik antibakteriyel özelliği mevcuttur. Periüretal kolonizasyon (patojen mikroorganizmalara karşı bariyer), işemenin yıkayıcı özelliği, idrar immunglobulinleri, özellikle salgısal IgA, idrar Tamm Horsfall proteinleri (THP), mukozal polisakkaritler (glikozaminoglikan) bakterilerin üroepitelyal hücrelere yapışmasını engelleyen önemli konak savunma mekanizmalarıdır (4, 58). THP olarak tanımlanan üromükoidler, henle kulpu ve distal üretradan salgılanır. Ayrıca bu protein nötrofillere bağlanarak fagositozu, kompleman aktivasyonunu ve araşidonik asit mekanizmasını artırmaktadır.

Erkeklerde prostatik sekresyonlar güçlü bir antibakteriyel etkinlik gösterir. Prostatik sekresyon içindeki ısıya dayanıklı, çinko içeren katyonik proteinler enfeksiyonun engellenmesinde etkindir (1, 4).

### **Mesane ve Mesane Duvarına Ait Özellikler**

İdrarın antibakteriyel aktivitesine ek olarak mesane içine ulaşan bakterinin temizlenmesi için pek çok koruyucu mekanizma vardır. Bunlar, mesanenin tam ve periyodik olarak boşalması ile bakterilerin atılması, idrardaki bakteriyostatik ürünlerin varlığı ve mesane mukoza hücresindeki intrinsik koruyucu mekanizmalardır (58).

### **Böbreğe Ait Özellikler**

Böbreğin korteks bölgesi medüller bölgeye göre enfeksiyona daha dirençlidir (2,4). Gerek gram negatif veya gram pozitif ve gerekse hematojen veya assendan yol ile gelen mikroorganizmaların böbreğin kortikal bölgesinde enfeksiyon oluşturması güçtür. 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).

### **İdrar Yolu Enfeksiyonunda Kolaylaştırıcı Faktörler**

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

### **Üretra Anatomisi, Uzunluğu**

Kız çocuklarda üretranın kısa, düz oluşu ve ayrıca anüse olan yakınlığı kızlarda İYE'nin daha sık görülmesini açıklayan en önemli nedenlerdir. Erkeklerde idrar akımını engelleyen fimozis ve meatus darlığı, kızlarda dar üretra çapı İYE için risk olarak bildirilmiştir.

### **Üriner Obstrüksiyon**

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuk populasyonunda üriner obstrüksiyon %10 gibi yüksek oranda saptanmıştır (3, 58). Posterior üretral valv, ureteropelvik bileşke darlığı, ureterovezikal bileşke darlığı üriner obstrüksiyonun en sık görülen nedenleridir.

### **İşeme Bozukluğu**

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

Mesane fonksiyonunu yakından ilgilendiren bir konu, barsak fonksiyonlarıdır. Tekrar eden İYE, VUR, kabızlık arasında bir korrelasyon mevcuttur. Konstipasyonlu çocuklarda aynı zamanda disfonksiyonel işemenin ve mesanenin tümüyle boşaltılamamasının İYE'ye sebep olduğu düşünülmektedir (58).

### **İmmunolojik Faktörler**

Yenidoğan bebeklerin immun sistemi düşük serum IgA ve IgM titreleri nedeni ile göreceli olarak daha immatürdür. IgG plasenta yoluyla bebeğe geçse de 6 aydan sonra serum düzeyi düşer. Lenfosit ve immunglobulinler anne sütü aracılığıyla

bebeğe geçtiği için anne sütü alan bebeklerin sekresyonlarında ve idrarlarında bulunan immunglobulin düzeyi adapte süt alan bebeklere kıyasla daha yüksek düzeydedir ve bakteriyel enfeksiyonlara daha az duyarlıdırlar.

### **Kan Grubu**

Üroepitelyal hücre yüzeyinde genetik olarak kodlanan kan grubu antijenleri reseptör olarak veya bakteriyel tutunmayı bloke ederek bakteriyel adheransı etkileyebilir. Tekrarlayan İYE olan çocuklarda P1 kan grubu, non-sekretuar Lewis kan grubu ve resesif fenotipe daha sık rastlanmaktadır (4, 147).

### **Prepisyum ve Sünnet**

Sünnetli çocuklarda İYE sıklığının sünnetsiz çocuklardan daha az oranda saptandığı ve sünnet ile İYE sıklığının azaldığı birçok çalışmada bildirilmiştir (42, 47). Yaşamın ilk 6 ayında prepisyumun altında kolonize olan bakteriler İYE gelişmesinde önemli risk faktörüdür (10). Üropatojenler nonkeratinize prepisyum mukozasına tutunarak İYE'ye sebep olabilir (10, 48). Piyelonefrit gelişme riski yüksek, tekrar eden İYE öyküsü, fimosiz, genitoüriner sistem anomalisi ve yüksek dereceli VUR olan yenidoğanlar ve HIV enfeksiyon riski olan çocuklara sünnet uygulaması önerilmektedir (10, 47, 51).

### **Böbrek Taşı**

Üriner sistemde yer alan taşlar obstrüksiyon yaparak enfeksiyona yatkınlık sağlaması yanısıra, obstrüksiyon yapmadan da üriner sistem epitelinde yaptığı irritasyon sonucu bakterilerin tutunmasını ve kolonizasyonunu kolaylaştırabilir (81). Ayrıca tekrarlayan İYE sonucuda taş oluşabilir.

### **Üriner Traktusa Girişim**

Üriner sisteme uygulanan girişimler de İYE neden olabilmektedir. Kısa süreli mesaneye sonda uygulamasında İYE %1-2 oranında iken, uzun süreli sonda uygulamalarında daha sık görülmektedir (4).

### **Bakteriyel Özellikler**

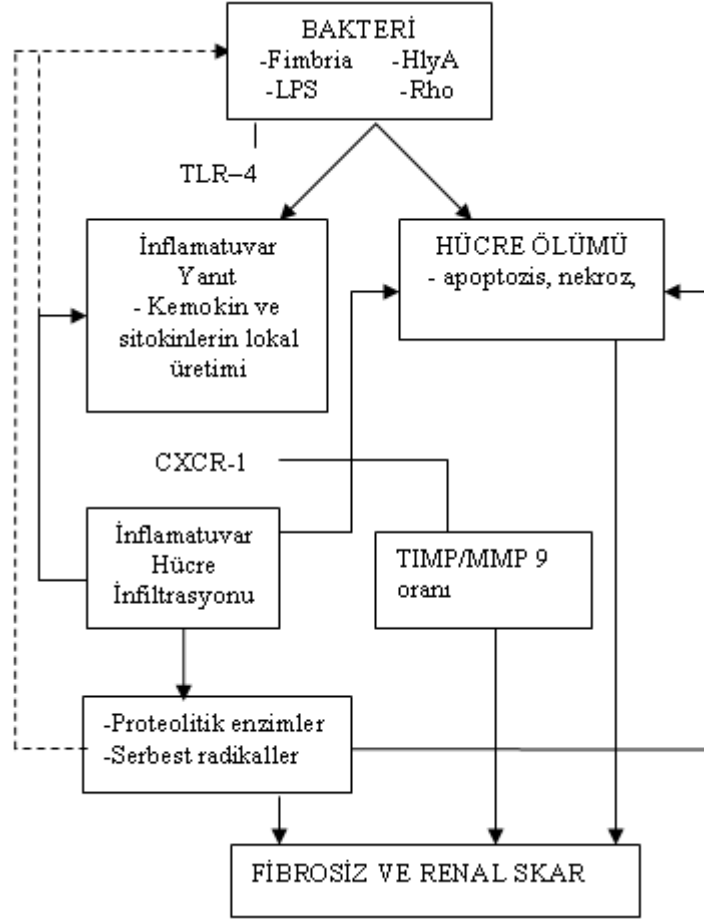
Bakteri virulans faktörlerinin enfeksiyon ve renal hücre hasarının şiddetinin belirlenmesinde önemli rolü vardır. Bunlar immün yanıtı ve sitokin üretimini aktive ederler ve ayrıca direkt sitotoksik etkileri vardır.

*E. coli*'nin renal epiteliyal hücreler üzerinde hasar oluşturabilmesi için bakteriyel adezyon ve lipopolisakaridler (LPS), hemolisin gibi bakteriyel toksinler gerekir (22). *E. coli* toksinleri üroepitelyum üzerinde direkt toksik etkilere neden olarak programlanmış hücre ölümü (apoptoz) veya nekroz aktivasyonuna neden olur (64) (Şekil 2.1).

Gram negatif bakterinin fimbria veya pili'si üroepitelyum üzerindeki bakteriyel adezyon açısından önemlidir. P-fimbria piyelonefrite neden olan virulan *E. coli* mikroorganizmalarının yaklaşık %80'inde eksprese olur. Tip 1 fimbria ise daha çok sistit ile ilişkilidir. İn vitro yapılan çalışmalar P fimbria, tip I fimbria ve F1C fimbrianın epiteliyal IL-8 sekresyonunu aktive ederek direkt inflamatuvar yanıtı tetiklediğini göstermiştir. Tip 1 fimbrianın etkisi LPS bağılyken P-fimbria bakteri LPS'den bağımsız seramid kaynaklı sinyaller aracılığıyla çalışır (23, 64).

LPS'ler gram negatif bakterinin dış membranının parçalarıdır. Bunların hem in vitro hem de in vivo nitrik oksit ve sitokin üretimini arttırdıkları bilinir (24, 25). İn vivo LPS yanıtı mutli-organ hasarı ve sepsis ile ilişkili diğer komplikasyonlara neden olur. LPS'ye verilen inflamatuvar yanıt spesifik LPS-bağlanma proteini, CD14 reseptör ve toll-like reseptör 4 (TLR-4) ile etkileşimine bağılıdır. TLR'ler intrasellüler sinyal oluşumunda önemlidir. TLR'lerin gen polimorfizmi İYE'nuna yatkınlığı arttırır (64). TLR-4 ekspresyonu LPS'nin endüklediği lokal immün yanıtta, bakteriyel kleransta ve hücre hasarında kritik bir rol oynar. Üroepiteliyal hücrelerde, özellikle de proksimal tubulde TLR-4/CD14 etkileşiminin olmaması LPS'ye sensitiviteyi etkileyerek, piyelonefritte kortikal bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırabilir (64). İmmünojenik yanıtta ek olarak LPS'lerin lipid A aracılığıyla renal hücreler üzerinde direkt toksik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (25).





Şekil 2.1. Enfeksiyona bağlı renal hasar mekanizmaları (64).

Piyelonefritli hastaların idrarından izole edilen *E. coli* tiplerinin yaklaşık %50'si alfa-hemolisin (HlyA) üretir. HlyA gözenekler oluşturarak ve bakterinin epiteliyal bariyeri geçmesini sağlayarak hücre membranında hasar oluşturur (64).

*E. coli* suşlarının aerobik metabolizması ve çoğalabilmesi için demire ihtiyacı vardır. Aerobaktin demir içermeyen bir ortamda *E. coli*'nin üremesini kolaylaştırır. Piyelonefrite neden olan *E. coli*'nin aerobaktin oluşturma yüzdesi, asemptomatik bakteriüri olgularındaki *E. coli*'den yüksektir (148).

Kolisin, *E. coli*'nin çevresindeki diğer bakterileri öldüren, piyelonefritik suşlarda daha fazla bulunan bir proteindir (149)

### **Üroepitelyumun İnflamatuvar Yanıtı**

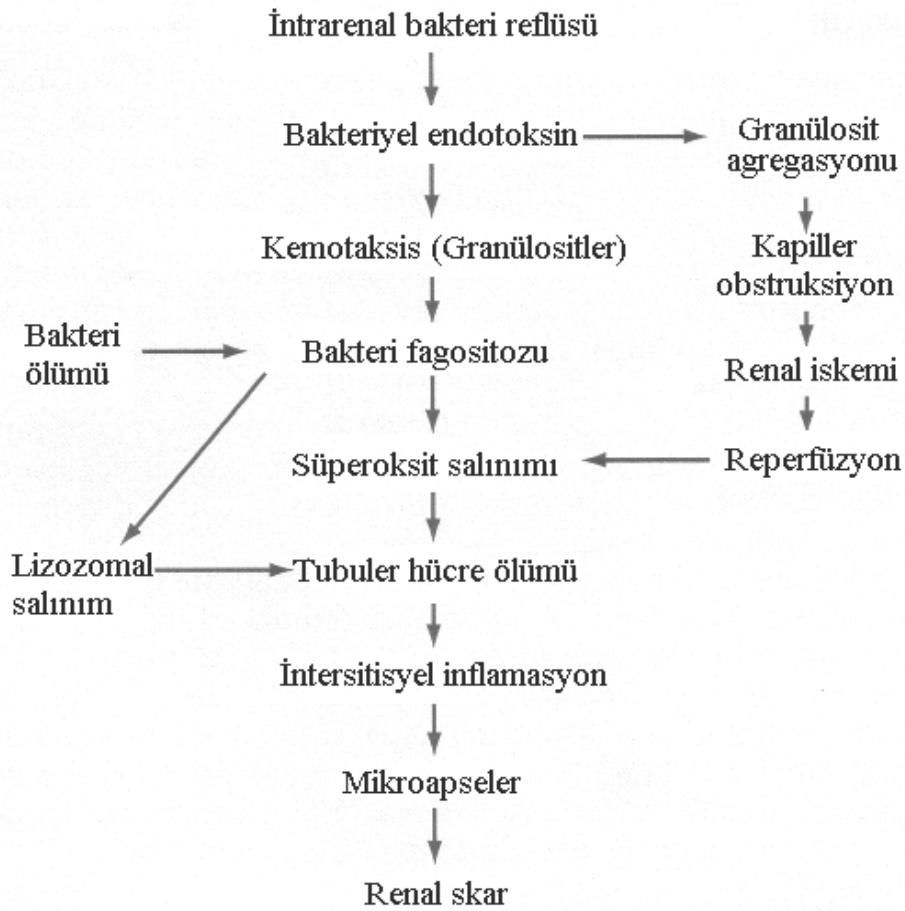
Üropatojen bakteriler üroepitel hücrelerine yapıştıktan sonra bu hücreleri uyarak inflamatuvar bir yanıt oluştururlar ve sitokin ve kemokin salınımı başlar. Bakteriürisi olan yetişkin ve çocuklarda üriner IL-1, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu artar (131). Yüksek üriner IL-8 ve IL-6 konsantrasyonlarının enfeksiyon şiddeti ve idrardaki polimorfonükleer lökositlerin sayısı ile korele olduğu gösterilmiştir (20,132). Üriner IL-6 seviyeleri çocuklarda alt ve üst idrar yolu enfeksiyonunun ayırt edilmesinde yararlıdır. Akut piyelonefrit sırasında yüksek üriner IL-6 konsantrasyonunun çocuklarda kalıcı renal skar riskini arttırdığı gösterilmiştir (20, 106).

Enfekte doku içine nötrofil toplanması defansın zorunlu bir bölümüdür. Nötrofiller bakteriyel klerans için gereklidir, fakat bunların aktivasyonu lokal doku hasarına da neden olabilir. İdrar içine nötrofil katılması için kemotaksis ve endotelial hücre adezyonu gerekir (64, 135, 136). Lokal IL-8 üretimi bu sürecin önemli bir başlatıcısıdır. IL-8 nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin idrar yolundaki enfeksiyon bölgesine göçlerini düzenler. Bunu yaparken üroepitel hücreler üzerinde bulunan CXCR1 ve CXCR2 olarak bilinen iki ayrı reseptöre bağlanır (64). Tekrarlayan İYE ve renal skar olan çocukların nötrofillerinde hücre yüzeyi CXCR2 sentezi ve CXCR2 spesifik mRNA düzeyi düşük saptanmıştır (64, 76, 77). Ayrıca deneysel çalışmalar güçlü IL-8 yanıtının bakteriyel kleransı iyileştirdiğini ve kalıcı hücre hasarı riskini azalttığını göstermiştir (64, 135, 136).

### **Renal Hücre Hasarı**

Bazı çocukların doku hasarına daha yatkın olmalarına neden olan risk faktörleri; VUR, ilk enfeksiyon anında küçük yaşta olmak, geç tedavi ve rekürren enfeksiyonlardır (64). Bakteriyel böbrek enfeksiyonuna neden olan olayların klasik kaynağı Robert tarafından tarif edilmiştir (49) (Şekil 2.2). Şematik olarak, renal skarlanma süreci E. coli gibi üroepitelyuma yapışma kapasitesine sahip olan bakteriyel bir organizma ile idrar yolunun kolonize olması ile başlar. İdrar yolunun kolonizasyonu, bakterinin böbreğe ulaşması ve renal parankime bakteriyel invazyon oluşması piyelonefrite neden olur (29, 41, 49). Renal skar gelişimi, bakteri tarafından oluşan renal doku invazyonu ile başlayan renal medulladaki inflamatuvar yanıtla bağlıdır. Sonuç olarak intertisyel hasar ve etkilenen böbreğin segmentinde skar

dokusu gelişir (15, 16). Oluşan hasar daha sonra interstisyel inflamatuvar yanıtı neden olarak normal tubuler dizilimin bozulması ve kollajen depolanması ile sonuçlanır. Böbrek skarlı doku alanları ve hasarlı nefronlar şeklinde gözlenir (30, 31, 49). Kronik piyelonefritin patolojik özellikleri mikroskopik olarak, aşırı dilate ve deforme olmuş kaliksler ile birlikte kortikal incelme ve fibroz alanlar olarak tanımlanır. Histolojik olarak skarlanmış parankim alanları büyük kan damarlarının korunması ile birlikte dilate ve atrofik tubuller olarak görülür. Periglomerüler fibrozis ve farklı derecelerde glomerülerskleroz da gözlenebilir (31, 49).



Şekil 2.2. Piyelonefritik skar patogenezi (49).

### Fibrozis ve Renal Skar

İnterstisyel fibrozis İYE'ye bağlı renal skar gibi birçok ciddi renal hastalıkta oluşur. Fibrojeniz inflamatuvar hücre infiltrasyonu, çeşitli kemokin ve büyüme

faktörünün serbest kalması ile aktive olur. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TGF- $\beta$  sentezini stimüle eder. TGF- $\beta$  fibrojeniz aktivasyonu ile ilişkili bir pro-fibrotik sitokindir. TGF- $\beta$  üretimi glomerüloskleroz ve ekstrasellüler matriks üretiminin artmasına neden olur. TGF- $\beta$ 'nın kollajen, fibronektin, proteoglikan ve hücre yüzey integrinlerini arttırdığı bilinir (64). Fibrozis interstisyel doku ve mezanjiyumda tip I, III ve IV kollajenler, fibronektin, laminin ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks bileşenlerin artmasına bağlıdır (10). Bazı hastalardaki renal fibrozis ve skar oluşumuna yatkınlık TGF- $\beta$  gen polimorfizmi ile açıklanmıştır (141).

Matriks metalloproteinazlar (MMP) bir proteolitik enzim grubudur. MMP-9, renal ekstrasellüler matriksin temel bileşeni olan kollajen IV'ü etkiler. İnflamatuvar hücre ve TGF- $\alpha$  varlığı ile ilişkili olan MMP-9 stimülasyonu fibrojenizde bir azalmaya neden olur. MMP'lerin aktivasyonu fibrinogenezi hızlandıran metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) ile kontrol edilir. Bu inhibitörler dört molekülden oluşur (TIMP-1 ile 4); TIMP-1 majör MMP inhibitörüdür. TIMP-1 aktivasyonundan kaynaklanan fibrinoliz azalması dokuda kollajen birikimine neden olur. MMP-9 ile ilişkili olarak TIMP-1 konsantrasyonunun artması piyelonefrit sonrası skar oluşumunda rol oynar (64).

### 2.1.5. Klinik

İdrar yolu enfeksiyonunda klinik bulgular, enfeksiyonun 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 üç ay altındaki bebeklerde piyelonefrite bağlı septisemi görülme riski vardır. Sepsis ya da nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle izlenen yenidoğan ve üç aydan küçük süt çocuklarında İYE tanısı mutlaka düşünülmelidir. Bu özellikle hidronefroz, VUR, posterior üretral valv gibi bilinen üriner sistem anomalisi olan hastalarda çok önemlidir. Bu grupta özellikle yenidoğanlarda ateş olmayabilir. Hipotansiyon, taşikardi, taşipne, ateş, siyanoz, letarji, dolaşım kollapsı, hipotansiyon, uzamış sarılık, beslenme bozukluğu, ishal, idrarda kötü koku, karında şişlik, ağlama, dokunmaya duyarlılık gibi hastalığa özgül olmayan bulgular

görülebilmektedir. Ciddi enfeksiyonlarda asid-baz ve elektrolit dengesinin özellikle dehidratasyon, hiponatremi ve akut böbrek yetmezliğinin yakın takibi mutlaka yapılmalıdır (1-4).

İki yaş altındaki çocuklar yakınmalarını ifade edemedikleri için yüksek ateşi olan her çocukta diğer sistemlere ait bulgular olsa bile İYE araştırılmalıdır. Bazı aileler idrarda kötü koku, idrar renginde bulanıklık, koyuluk tarifleyebilirler. Ağlama, huzursuzluk, karın ağrısı ve diyare sık görülen diğer semptomlardır. Uzun süren enfeksiyonlarda letarji, kilo alamama görülebilir (1-3). Piyelonefrit durumunda yakınmalara sıklıkla ateş eklenir.

Okul öncesi çocukluk döneminde hasta yakınmalarını sözel olarak ifade edebilir. Bu dönemde özellikle kız çocuklarında 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 çocuklarında sık rastlanır. Makroskopik hematüri sistite bağlı görülebilen bir başka klinik bulgudur. Piyelonefrit varlığında ateş, kostovertebral açığı hassasiyeti, yan ağrısı klasik bulgular arasındadır ancak görülmesi şart değildir.

Okul çağı çocuklarında, sık ve ani idrara çıkma gereksinimi, dizüri, karın ağrısı, yan ağrısı, işeme bozuklukları (inkontinans veya sekonder enürezis), kabızlık, pis kokulu idrar ve ateş görülebilir. Ateş bu yaş grubunda küçük yaşlara göre daha seyrek görülür. Ateşin varlığı enfeksiyonun ciddi olduğunu, piyelonefriti ve obstrüktif üropatiyi düşündürmelidir.

### **Alt ve Üst İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Ayırıcı Tanısı**

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'nin lokalizasyonunu belirlemede nonspesifik olan klinik bulgulardan yararlanmak mümkün olmasına karşın, üst İYE'lerde genellikle sistemik bulgular görülür. Genel olarak, piyelit ve piyelonefritin sistitten ayırt edilmesi için çeşitli klinik bulgular rapor edilmiştir (10). Özellikle de, sık idrar yapma ve dizüriye belirgin yan ağrısı ve yüksek ateşin (>38.5°C) eşlik etmesi piyelonefrit tanısını destekler (10, 33). Alt ve üst İYE ayırımında kullanılan kriterler ilk kez Jodal (97) tarafından tanımlanmıştır. Bu kriterler modifiye edilerek aşağıda tanımlanmıştır;

- ✓ Ateş yüksekliği (Aksiller ateş > 38.5°C),
- ✓ Sedimentasyon hızının artışı (Sed. > 35 mm/saat),
- ✓ CRP seviyesinin yükselmesi (CRP > 25 ng/ml),
- ✓ Böbreğin konsantrasyon yeteneğinin yaş ile orantılı olarak azalması,
- ✓ DMSA'da değişiklikler.

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

Akut faz reaktanlarının yüksekliği, klinik bulgular eşliğinde üst İYE tanısını desteklemektedir (10, 97, 99, 13). İYE tanısı ile izlenen, DMSA incelemesinde skar saptanan olgularda lökosit, ESH, CRP değerlerinin skar olmayan hastalardan daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (44, 52).

İmmünfloresan 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, 68).

Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan kalsitonin öncüsüdür. Üst İYE'de ve renal skar gözlenen hastalarda yüksek saptandığı bildirilmiş olup sistit ve piyelonefrit ayırıcı tanısında kullanılabileceği rapor edilmiştir (10, 70, 74).

Serum IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  akut piyelonefritte sistite göre daha yüksek düzeyde bulunan proinflamatuvar sitokinlerdir (74). Serum IL-6 düzeyinin, akut faz proteinleri yüksek olan ve DMSA'da tutulum defekti saptanan çocuklarda yüksek olduğu bildirilmiştir (106-107).

İdrar laktik dehidrogenaz (LDH) izoenzimleri, N-asetil- $\beta$ -D-glukozamin ve idrar beta-2 mikroglobulin ( $\beta$ 2-M ) atılımının akut piyelonefritte arttığı gösterilmiş ve özellikle geçici tubuler hasarın göstergesi olabileceği bildirilmiştir (108, 109, 110).

### **2.1.6. Tanı Yöntemleri**

#### **Öykü**

Mesane boşalması enfeksiyonun oluşmasında ve önlenmesinde önemli bir rol oynadığından dikkatli bir işeme öyküsü almak altta yatan işeme disfonksiyonunu

saptayabilmek için önemlidir. Aile öyküsü de sorgulanmalıdır. Kardeşlerin birinde ya da ebeveynde reflü öyküsü olması VUR için anlamlı bir risk faktörüdür (141).

### **Fizik Muayene**

Fizik muayene yapılırken ağırlık, boy, ateş ve kan basıncı ölçümleri de birlikte yapılmalıdır. Dikkatli bir karın palpasyonu ile kitle, mesane distansiyonu veya fekalomla oluşan abdominal kitleler saptanabilir. Genital muayenede erkekler meatus darlığı ve fimozis, kızlar ise labial adezyonlar yada vulvovaginitis açısından değerlendirilmelidir. Enkoprezis ve enürezis ile birlikte olan işeme bozukluklarında ayrıntılı bir nörolojik muayene ile perineal ve alt ekstremité reflekslerine bakılmalıdır. Tüm yaş gruplarında sakral bölge nörojenik mesane ile ilişkili bulgular açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir (32).

### **İdrar Mikroskopisi**

Çocuklarda idrar, orta akım yöntemi, torba bağlama yöntemi, suprapubik aspirasyon veya sonda yöntemleriyle elde edilebilir.

**Orta Akım Yöntemi:** Genital bölge temizlendikten sonra kızlarda labialar, erkeklerde prepsiyum geri çekilerek üretra florası ile kirlenen ilk idrar atılarak, orta akımdan idrarın alınmasıdır. Tuvalet eğitimini tamamlamış, uyumlu her çocukta uygulanabilir.

**Torba Bağlama:** Bebek ve küçük çocuklarda genellikle idrar örneği torbaya alınır. Bu yöntemle bulaş olasılığı yüksektir. Bu nedenle periüretral bölge temizlendikten sonra kurulanmalı, idrarın ciltle temasını ya da vajene girişini engellemek için çocuk dik pozisyonda tutulmalı ve çocuk idrarını yapar yapmaz torba çıkarılmalıdır. Torba ile 30 dakika içinde örnek alınamazsa değiştirilmelidir. Torba örneğinde  $10^5$  koloni/ml üzerine tek tip mikroorganizma ürese bile, İYE tanısı için yeterli değildir. Bu nedenle mutlaka tekrar edilmeli, gerekirse suprapubik aspirasyon ya da sonda ile idrar alınmalıdır (32).

**Suprapubik Aspirasyon veya Sonda Yöntemi:** Yenidoğan ve tuvalet eğitimini tamamlamamış küçük çocuklarda yada acil tedavi başlanması gereken durumlarda başvurulması gereken yöntemlerdir. Ancak kateterizasyon, enfeksiyon

riski ve bir yaşımdan büyük çocuklarda psikolojik sorunlara yol açabileceğinden nadir kullanılan bir yöntemdir (38).

İdrar kültürü sonuçlarının en erken 24-48 saatte elde edilmesi nedeniyle, idrar tetkiki ve mikroskopisi sonuuna göre tedaviye başlanmalıdır. Hızlı tarama testleri ile idrarda piyüri ve bakteriüri varlığına bakılır (75).

**Piyüri;** İdrar yolu enfeksiyonu açısından anlamlı piyüri, santrifüj edilmiş idrar örneğinde mikroskop ile 40x büyütmede her alanda 5 veya üzerinde lökosit görülmesi yada santrifüj edilmemiş idrar örneğinde erkeklerde 10/mm<sup>3</sup> ve üzeri, kızlarda 50/mm<sup>3</sup> ve üzeri lökosit saptanmasıdır (38).

Bazen İYE olmadan da piyüri saptanabilir ve steril piyüri denilir. Ayrıca vaginal akıntı, kimyasal irritasyon, ateş ve viral enfeksiyon da piyüri yapabilir. Dehidratasyon, apandisit, glomerulonefrit, renal tüberküloz ve nefrolitiasis diğer steril piyüri nedenlerindedir. Bu nedenle piyüri enfeksiyon tanısında kesin değil destekleyici bir bulgudur.

**Bakteriüri;** Santrifüj edilmemiş bir idrar örneğinin gram ile boyanarak mikroskopla 100x büyütmede her alanda 1 bakteri saptanması ya da santrifüj edilmiş idrarda 40x büyütmede her alanda bir bakteri görülmesi anlamlı bakteriüriye işaret eder.

### **Lökosit Esteraz Testi**

Piyüriyi saptamak amacıyla kullanılan hızlı bir tarama yöntemidir. Lökosit esteraz dipstick testi nötrofiller içindeki esterazı saptayan histokimyasal bir yöntemdir. Sensivitesi % 52.9- 66.7 olarak bildirilmiştir (38).

### **Nitrit Testi**

Nitrati nitrite indirgeyebilen bakterilerin idrarda bulunması halinde idrar çubuklarıyla nitrit pozitifliği saptanır. Bu indirgenme için idrarın mesanede en az 4 saat beklemiş olması gereklidir. Bu nedenle test için en uygun örnek sabah ilk idrardır. Testin sensitivitesi %22.9-44.9 olarak bildirilmiştir. Ancak test pozitif olduğunda spesifitesi %98'dir. Nitrit testinin, lökosit esteraz testi ile birlikte kullanılması durumunda sensitivite %78-92 ve spesifitesi %60-98 olarak bulunmuştur (101).



### **İdrar Kültürü**

İdrar yolu enfeksiyonu tanısında altın standart idrar kültüründe patojen olan bakterilerin üretilmesidir. Ancak bununla beraber fekal flora ile perianal bölgenin ve distal üretranın kolonizasyonu kültürle doğru tanı koymayı zorlaştırmaktadır.

Pozitif idrar kültürü sonucu için; üreyen bakterinin koloni sayısının mililitrede 100.000'in altında olmaması gerekir. Aseptomatik hastalarda birbirini izleyen en az 3 kültürde üreme olmasının tanısal değeri vardır. Orta akım idrarında da 100.000'den az koloni olması bulaşı gösterir.

Suprapubik aspirasyon ile alınan idrar örneklerinde her koloni anlamlıdır. Kateter ile alınan örneklerde ise ateşli çocuklarda 50.000 koloni/ml tek bir patojen üremesi anlamlı kabul edilmekle birlikte, 10.000-50.000 koloni/ml arasında üremede de enfeksiyon olabileceği unutulmamalıdır. İdrar kültürü sonuçunun güvenilir olması için idrar örneği en kısa zamanda laboratuvara ulaştırılmalıdır. Çünkü idrara bulaşmış olan koliform bakteriler 20 dk'da çoğalmaya başlamaktadır.

İdrar kültürü sonuçları hastanın klinik bulguları, daha önceki İYE öyküsü, böbrek ve idrar yollarında İYE kolaylaştıran bir anormalliğin bulunması, öncesinde antibiyotik kullanımı ve idrar tetkiki sonuçları göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (10). İYE olduğu halde antiseptik kullanılması, hastanın antibiyotik kullanması, dilüe idrar çıkarması, bakterinin L formu ve bakteri dışı bir etken ile enfeksiyon oluşması durumlarında da kültürde üreme olmayabilir.

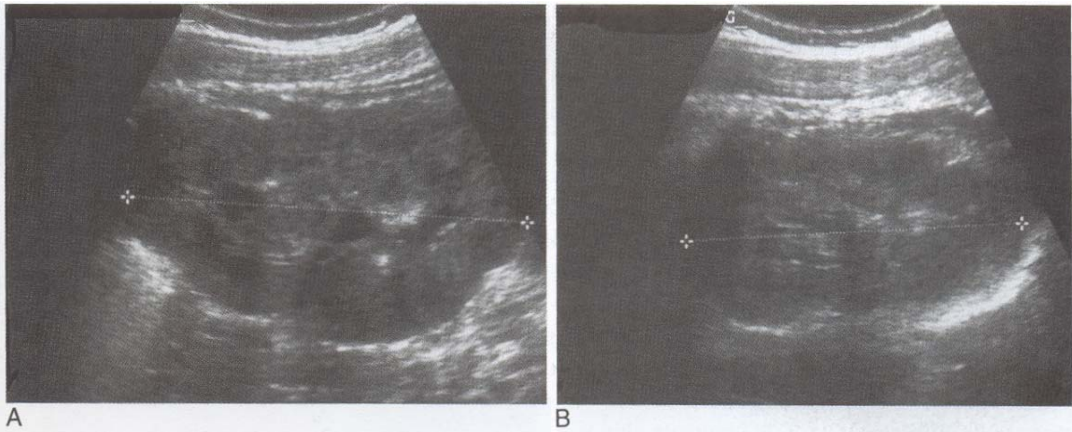
### **Görüntüleme Yöntemleri**

Pediyatrik popülasyonda anatomik anomalilerin ilk belirtisi İYE olabilir. İYE'li çocukların %21-57'sinde ve reflülü çocukların %5-10'unda obstrüktif lezyonlar bulunur. Bu nedenle küçük çocuklarda İYE tanısı konulduktan hemen sonra görüntüleme yapılması gereklidir (10). Çocuklarda İYE değerlendirmede kullanılan görüntüleme yöntemleri hastanın yaşı, cinsiyeti, geçirdiği enfeksiyon sayısı ve enfeksiyonun anatomik lokalizasyonuna göre klinikler arasında bazı farklılıklar göstermektedir. İYE geçiren çocuklarda üriner sistemin görüntülenmesindeki amaçlar obstrüktif üropatiyi saptamak, renal zedelenme riski yüksek ve renal zedelenmesi olan çocukları belirlemek ve erken tedavinin başlanmasıdır.

### Renal Ultrasonografi

Noninvaziv, ağrısız, kolay uygulanabilir ve renal fonksiyonlardan bağımsız olması nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Böbrek boyutları ve şekli, toplayıcı sisteme ait anatomik defektler, hidronefroz veya hidroüreterler hakkında bilgi verir. Üriner sistem taşları, üreteral dilatasyon, rezidü idrar, mesane duvar kalınlıkları ve trabekülasyonu, diğer batin ve pelvis organları kolaylıkla değerlendirilebilir. Ancak üreter ve üretra anatomisi hakkında yeterli bilgi vermez. Amerikan Pediatri Akademisi iki yaşın altında ateşli İYE geçiren tüm çocuklara renal USG yapılmasını önermektedir. USG'nin böbrek hasarını tespit etmede DMSA'ya göre duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmış, duyarlılığı %37-100 arasında, özgüllüğü %65-99 arasında bulunmuştur (119). Doppler ultrasonografi böbrek içindeki küçük inflamasyon alanlarının saptanmasında kullanılabilir. Ancak akut piyelonefritte sensivite ve spesifitesi düşüktür (10). USG böbrek hasarını ve VUR'u saptamada yüksek özgüllüğü ve kolay yapılabilir olması, girişimsel bir yöntem olmaması nedeniyle ileri tetkik gereken çocuklarda ilk yapılması gereken incelemedir (10) (Şekil 2.3).

Febril İYE geçiren 5 yaş altı çocuklara, herhangi bir yaşta ilk İYE geçiren erkek çocuklara, ilk İYE geçiren 3 yaş altı kız çocuklarına, rekürren İYE olan çocuklara ve renal abse veya obstrüksiyon nedeniyle başlanan tedaviye yanıt vermeyen İYE olan çocuklara rutin olarak renal USG yapılması önerilmektedir (10).



Şekil 2.3. VUR ve renal hasar, (A) ve (B) Prenatal üriner sistem dilatasyonu saptanan bir infantta sol ve sağ böbreğin longitudinal sonogramı. Böbrek boyutlarında asimetri ve kontur düzensizliği izlenmektedir (130).

### **İntravenöz Piyelografi**

İntravenöz piyelografi (IVP) venöz sisteme verilen kontrast maddenin böbreklerden atılımı sırasında renal korteks, medulla, toplayıcı sistemlerin anatomik yapısını görüntüler ve böbrek fonksiyonları hakkında genel bilgi verir. Pelvikaliksiyel sistem görüntülenmesinde kullanılan en önemli yöntemdir. Ayrıca böbrek morfolojisi ve renal skar hakkında bilgi verir. Renal skarın görüntülenebilmesi için 8 ay ile 2 yıllık bir sürenin geçmesi gerekir. Bu nedenle ve invaziv bir yöntem olduğu için ilk İYE’de kullanılmamaktadır.

### **Voiding Sistoüretrografi**

Mesane fonksiyonu, anatomisi ve üretra dahil diğer anatomik yapılar hakkında bilgi veren önemli bir görüntüleme yöntemidir. VCUG özellikle VUR, enüresiz, çift toplayıcı sistem, posterior üretral valv, üretral polipler, üreterosel, üreterin üretra içine ektopik açılımı, rektoüriner fistül, interseks anomalileri, nörojenik mesane, mesane divertikülü ve üretral striktürlerin araştırılmasında kullanılır. Enfeksiyon varken yapılması, üst üriner sisteme enfeksiyonu taşıma riski ve inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan VUR’un yanlış yorumlanmasına neden olabileceği için enfeksiyondan 4-6 hafta sonra uygulanması önerilmektedir. Ancak bazı hastalarda enfeksiyon sırasında oluşan geçici VUR’un saptanmasında anlamlı olabileceğinden özellikle sık enfeksiyon geçiren çocuklarda erken dönemde idrar steril olduktan sonra VCUG çekilebileceği bildirilmiştir (120). Üretral kateterizasyon gerektirdiği için girişimsel bir metottür. Kateterizasyona bağlı VCUG sonrası enfeksiyon gelişme riski olmakla birlikte bu risk %1.7 civarında bildirilmiştir (120). İYE geçiren çocukların yaklaşık %50’sinde VUR görüldüğü için, VCUG klinik piyelonefritli çocuklarda yapılabilecek önemli bir inceleme yöntemidir (10). VUR tanısında ve derecelendirilmesinde altın standart olarak kullanılmaktadır.

Reflü derecelendirilmesinde uluslararası sınıflama; (26) (Şekil 2.4).

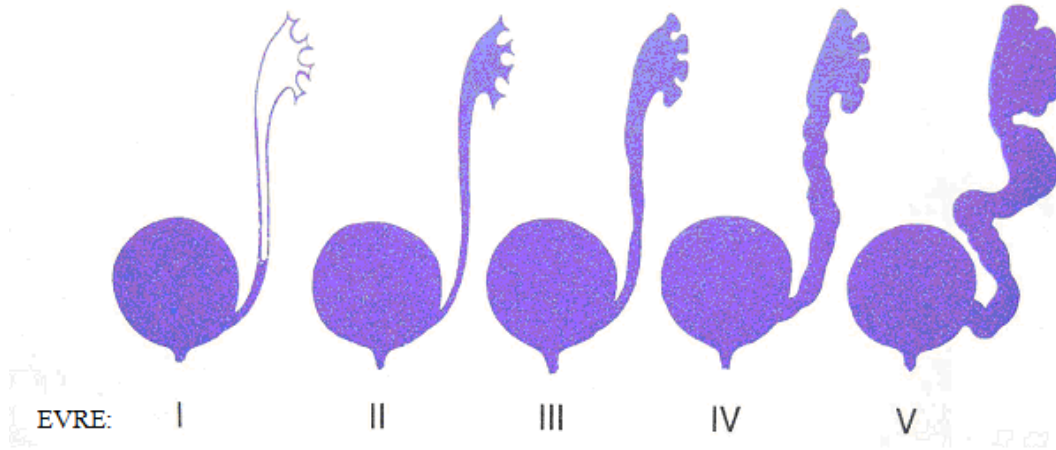
Evre I: Sadece üreter alt ucuna reflü vardır.

Evre II: Kalislere kadar tüm sisteme reflü var ancak dilatasyon yoktur.

Evre III: Tüm sisteme reflü ile birlikte dilatasyon vardır. Papillalar görülür (kalislerin kadeh yapısı bozulmamıştır).

Evre IV: Dilatasyon daha da artmıştır. III' ten en önemli farkı papillalara ait görüntüler kaybolmuştur (kalisler küntleşmiştir).

Evre V: Pelvikalisiyel dilatasyon ve ileri derecede kalisiyel küntleşme ile birlikte üreter de genişlemiş ve kıvrımlı bir hal almıştır.



Şekil 2.4. Veziköüreteral reflünün derecelendirilmesi (26).

Febril İYE geçiren 5 yaşından küçük çocuklara, herhangi bir yaşta ilk İYE geçiren erkek çocuklara, ilk İYE geçiren 2 yaşından küçük kız çocuklarına ve rekürren İYE'lu tüm çocuklara rutin olarak VCUG incelemesi önerilmektedir ( 10).

### **Radyonüklid Sistografi (RNC)**

Veziköüreteral reflü tanısı amaçlı kullanılır. Direkt ve indirekt olarak iki yöntemle yapılabilir. VCUG ile karşılaştırıldığında reflüyü saptama duyarlılığı değişkendir (121, 122). Direkt RNC mesane kateterizasyonu gerektirir ve radyoaktif madde Tc 99m perteknetat ve serum fizyolojik kateter yoluyla verilerek mesane doldurulur (141). İndirekt RNC ancak tuvalet eğitimi almış çocuklarda çekilebilir, radyoaktif madde intravenöz yolla verilir. Radyasyon dozu VCUG'a göre 50-100 kat daha azdır (121). Bazı reflülerin sadece mesanenin dolun fazında saptanması ve indirekt yöntemde mesanenin dolun fazının görüntülenememesi nedeniyle VUR'ların bir kısmı indirekt yöntemle atlanabilir. Direkt yöntemde dolun ve boşaltma fazında sürekli görüntü alındığı için VCUG ile atlanma ihtimali olan intermittan atakları yakalama şansı daha yüksektir (121, 141).

Direkt yöntemin en önemli dezavantajı alt genitoüriner anatomiye detaylı gösterememesidir. Dolayısıyla postüretal valv, üreterosele, taş gibi intravezikal patolojilerin veya çift toplayıcı sistemlerin görüntülenmesi mümkün olmaz. Bu nedenle anatomik bilginin gerekli olmadığı sadece reflü tanısının dışlanması gereken olgularda, daha önce reflü tanısı almış çocukların izleminde, antireflü cerrahisi sonrası kontrollerde ve kardeş taramalarında kullanılabilir (121). Radyonüklid sistografi ile VUR derecelendirmesi yapılamadığı için ilk yöntem olarak kullanılamaz.

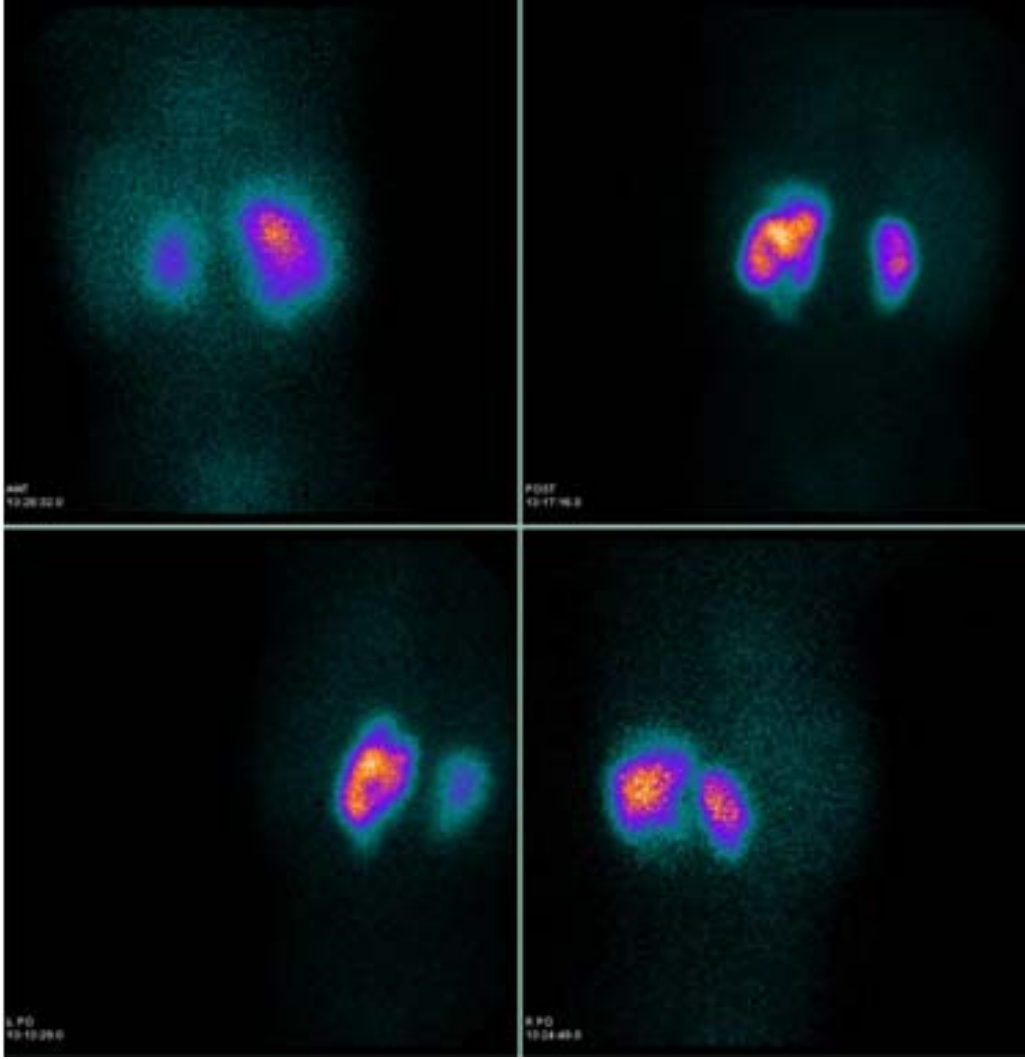
### **Sintigrafi**

İYE tanısında pozitif idrar kültürü altın standarttır fakat enfeksiyonun böbreği etkileyip etkilemediğinin belirlenmesi zordur. Tc 99m DMSA akut piyelonefrit tanısına yardımcı olur (10, 103). Tc 99m ile işaretli dimerkaptosüksinikası kullanılır. DMSA renal korteksi en iyi görüntüleyen radyolojik yöntemdir, ancak tubuler fonksiyonlar hakkında bilgi vermez. DMSA renal skarı göstermede ultrasonografi ve İVP'den daha sensitiftir (105). Tc 99m ile işaretli dimerkaptosüksinikası intravenöz olarak enjekte edildiğinde renal proksimal tubuler hücrelere bağlanır ve 2 ile 4 saat sonra renal kortikal görüntüler elde edilir (10). Akut enfeksiyon sırasında 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 (Şekil 2.5). Enfeksiyondan 6 ay sonra çekildiğinde kalıcı skarı gösterir.

İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklar, idrar analizi veya kültür sonuçlarına göre İYE tanısı kesin olmayan seçilmiş vakalar ve reflülü yenidoğanlara DMSA önerilmiştir. Skarlanma varlığının değerlendirilmesi için takip sintigrafisinin rutin olarak gerekli olmadığı, fakat ileri evre reflü veya febril İYE olan bebeklerde prognostik anlamlılığı olduğu belirtilmiştir (10).

### **Dietilen Triamin Pentaasetikası ile Böbrek Sintigrafisi (TcDTPA)**

Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde önem taşıyan dinamik sintigrafik yöntemlerdir. Obstrüktif ve obstrüktif olmayan hidronefrozun değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir tetkiktir.



Şekil 2.5. DMSA’da skarın görünümü; üst dış ve alt iç polde skar içeren sol böbrek ve normalden küçük boyutlarda radyofarmasötik uptake’i azalmış sağ böbrek (155).

### **Merkaptoasetiltriglisin Renografi (MAG-3)**

Üriner yol boyunca akımı gösterir, böbrek fonksiyonları ve fonksiyonun böbreklere dağılımı hakkında bilgi verir (118)

### **Manyetik Rezonans Ürografi (MRU)**

Manyetik rezonans ürografi detaylı anatomik bilgi sağlayan ve dinamik kontrast madde kullanıldığında renal alım, boşaltım ve drenajın fonksiyonel değerlendirilmesinin yapılabildiği önemli ve yeni bir pediatrik üriner sistem görüntüleme yöntemidir (141). İyonize radyasyon içermediği için oldukça

avantajlıdır. MR ürografi obstrüktif üropatinin değerlendirilmesinde önemlidir (71, 141). VUR'un değerlendirilmesindeki rolü henüz bilinmemektedir (80, 141). Piyelonefritik lezyonların saptanmasında DMSA sintiğrafi kadar hatta yüksek sensiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %89 olarak bulunmuştur. Akut piyelonefritin erken döneminde piyelonefritik lezyonu ve geçici renal hasarı göstermede DMSA'ya göre daha üstün bulunmuştur, ancak bu yöntemle olan deneyimler henüz kısıtlı olup maliyeti yüksektir (141).

### **2.1.7. Tedavi**

İYE çocukluk çağında sık görülen bir hastalık olup önemli bir morbidite nedenidir. İYE özellikle tekrarlayıcı nitelikte ise, obstrüktif malformasyon ve VUR gibi anatomik bozukluklar varsa, önemlidir. Malign ve kronik hipertansiyona ve kronik böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Erken ve etkili antimikrobiyal tedaviyle üriner sistem enfeksiyonlarındaki renal skar ve bunun seyrindeki böbrek yetmezliği ve hipertansiyon gelişimi önemli ölçüde azalmıştır (98). İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde amaç; semptomatik rahatlamayı sağlamak, enfeksiyonu tedavi etmek, renal skar oluşumunu önlemek, altta yatan anatomik bozuklukları saptamak ve tedavisini yapmak, tekrarları önlemek olmalıdır. İYE tedavisinde başarılı olabilmek için erken dönemde tanının konması ve tedavinin başlanması önemlidir.

Enfeksiyonun tedavisi çocuğun yaşına ve hastalığın şiddetine göre değişkenlik gösterir. Amerikan Pediatri Akademisi iki ay ile iki yaş arasında İYE olan tüm bebeklere 7-14 günlük tedavi verilmesini önermiştir (138). İYE olan üç aydan küçük çocukların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekir, daha büyük çocukların ise İYE komplike olup olmamasına göre karar verilmelidir (98, 133).

Yenidoğan ve 3 aydan küçük bebekler, oral alımı tolere edemeyen, sistemik enfeksiyon bulguları bulunan ve immun yetmezliği olan çocuklar hastaneye yatırılarak geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavisi verilmelidir.

### **Üç Aydan Küçük Olan Bebeklerin Tedavisi**

Ateş, kusma, dehidratasyon gibi belirtiler varsa çocuk hastaneye yatırılır ya da müşahadeye alınır. İntravenöz yoldan ya da ağızdan sıvı hidrasyonu başlanır. Hastanın öyküsü ve daha önceden kullanılan tedaviler göz önüne alınarak antibiyotik

seçimi yapılmalıdır. Tedaviye gelen kültür sonucuna göre aynı antibiyotikle devam edilir ya da değiştirilir. Hastanın kliniğine göre parenteral tedaviye 10-14 gün devam edilir. Uygun tedavi ile idrar 24-48 saatte steril hale gelir, ateş ve diğer klinik bulgular 2-3 günde düzelir. Tedavinin bitmesinden 2 gün sonra tekrar idrar kültürü yapılır ve bakteriürinin kaybolması tedaviye yanıtın bir göstergesidir.

### **Üç Aydan Büyük Çocukların Tedavisi**

Kusma, ishal, dehidratasyon ve bilinen bir anatomik obstrüksiyonu olmayan ve akut piyelonefrit düşünülmeyen olgularda tedaviye oral antibiyotikle başlanılır. Genellikle kültür öncesinde ilk seçenek olarak; Trimetoprim sulfametoksazol yada sefalosporinler (sefadroksil, sefalekssin, sefuroksim, sefiksim) önerilmektedir (84, 138). 48 saat sonra alınan idrar kültür sonucuna ve hastanın kliniğine göre antibiyotik seçimi yapılabilir. Alt İYE olan hastalarda genellikle 7-10 günlük tedavi yeterli olmaktadır. Akut piyelonefrit olduğu düşünülüyorsa (genellikle 38.5°C yüksek ateş, kusma, yan ağrısı gibi bulgular) hasta hastaneye yatırılarak İV/İM antibiyotik ve hidrasyon tedavisi başlanılır. Genellikle ampicilin+gentamisin yada 3. kuşak sefalosporin+aminoglikozit önerilmektedir. Ayrıca hastaya VCUG çekilene kadar profilaksi alması önerilir.

Komplike olmayan, oral ilaç alabilen ciddi dehidratasyonu olmayan hastalar poliklinik şartlarında ayaktan takip, tetkik ve tedavi edilebilirler, bu hastalarda da yine birinci tercih sefalosporin grubu antibiyotiklerdir. Seftriakson ilk seçenek olarak 50- 75 mg dozunda hastanın enfeksiyonun durumuna göre 1 veya 3 gün tek doz uygulandıktan sonra, kültür antibiyogram sonucunda etkin olan antibiyotikle oral tedaviye geçilerek en az 10 gün devam edilmelidir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında 48 saat içinde klinik ya da bakteriyolojik sonuç alınmamışsa antibiyotiğin değiştirilmesi gerekir. Hastaneye yatan hastalarda kan kültüründe üreme olması, ateşin ve toksik tablonun devam etmesi obstrüksiyon, abse gelişmiş olabileceğini düşündürmelidir. Böbrekte perinefritik abseler genellikle gram negatif basil, intrarenal abseler ise gram pozitif koklar tarafından oluşturulur. Gecikmeden uygun antibiyotik tedavisi başlanılmalı ve gerekirse en kısa zamanda apsenin cerrahi drenajı da planlanmalıdır.

Mantarların neden olduğu üriner sistem enfeksiyonu çoğunlukla Candida albicans ya da diğer Candida species suşları ile mesanenin kolonize olmasına



bağlıdır. Pozitif idrar kültürü sistemik kandidiyal enfeksiyonun belirtisi de olabilir. Kateter uygulanan, diabetik, immun suprese, sistemik antibiyotik alan riskli hastalarda mantar enfeksiyonu daha çok oluşmaktadır. Tekrarlanan idrar örneklerinde 100 bin yada daha fazla sayıda mantar saptanması özellikle riskli grup olan hastalarda anlamlı kabul edilir ve tedavi verilir. Kateter varsa çıkarılarak antifungal tedavi başlanır. Ayrıca steroid ve antibiyotiklerin kesilmesi tedaviye yardımcı olabilir (38,73). Tedavide Flukanazol 3-5 mg/kg/gün İV uygulanabilir. Candida albicans enfeksiyonlarında oral tedavi de yapılabilir. Ancak üst üriner sistem enfeksiyonu ve sistemik belirtileri olan hastalarda Ampfoterisin-B başlanması önerilmektedir. Ayrıca mantarlar ile oluşan sistit tedavisinde 50 mg/l Amfoterisin B ile 24-48 saat intravezikal irrigasyonun etkin olduğu bildirilmiştir. Sistemik enfeksiyonda 10-14 gün süre ile Amfoterisin-B'nin parenteral kullanımı önerilmekte birlikte flukanazolünde aynı derecede etkin olduğu bildirilmektedir.

### **Akut Sistit Tedavisi**

Bakteriyel sistit tedavisinde oral antibiyotikler kısa süreli olarak kullanılabilirler. Trimetoprim-sulfametoksazol ya da 4.kuşak sefalosporin grubu olan Sefepim kullanılabilir Hastalarda genellikle 5gün /1haftalık tedavi yeterli olabilir. Ancak tedaviye cevap alınmıyorsa üst üriner sistemde enfeksiyon olabileceğini aklımıza getirmeliyiz.

### **Antibiyotik Profilaksisi**

Renal skar gelişme riski yüksek olan vezikoüretal reflülü çocuklar, kısmi obstrüksiyon, immun yetmezlik ve tekrarlayan İYE olan çocuklara profilaktik antibiyotik başlamak gerekir (36).

Özellikle beş yaş altında komplike ve VUR'un eşlik ettiği İYE olan çocuklarda profilaktik tedaviye idrar steril olduktan sonra başlanarak yaklaşık 1 yıl devam edilmelidir. Bu arada aylık tam idrar tetkiki ve kültür antibiyogram yapılarak enfeksiyon olup olmadığı dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir.

## **2.2. Vezikoüretal Reflü**

Vezikoüretal reflü mesane içindeki idrarın patolojik olarak üst üriner sisteme geri kaçmasıdır ve genitoüriner sistemin sık görülen bir anatomik bozukluğudur (61). Normal sağlıklı çocuklarda VUR görülmez. Bu şekilde böbrek

hem mesane içindeki yüksek basınçtan hem de enfekte mesane idrarıyla kontamine olmaktan korunur.

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Veziköüretal reflü prevalansı yüksek olan bir hastalıktır. Sağlıklı bebek ve çocuklarda VUR prevalansı tam olarak bilinmemektedir (47, 139). Üriner sistem enfeksiyonu olmayan normal popülasyonda reflü görülme oranı % 0.4 ile %1.8 arasında bildirilmiştir (35, 47, 140). Sağlıklı yenidoğanlarda VUR oranı %0.8 olarak saptanmıştır (82). İYE geçiren çocuklarda VUR sıklığı % 21.7-61 arasında değişmektedir (6, 90-92, 141).

Yaş küçüldükçe VUR görülme sıklığı artmaktadır. Yaş ile birlikte mesanenin büyümesi, üreterin mesane duvarı içinde kat ettiği mesafenin artmasıyla reflü sıklığı azalır. Bir yaşından küçük İYE tanısıyla araştırılan çocuklarda VUR sıklığı % 70 olarak bulunurken, aynı oran 4 yaşta %25, 12 yaşta %15 olarak bildirilmiştir (144). Antenatal hidronefroz saptanan infantlarda VUR sıklığının arttığı bilinmektedir. Antenatal olarak hidronefroz ya da diğer renal bozuklukların saptandığı çocukların % 37 'sinde reflü görülmektedir (54).

Cinsiyete göre reflü görülme sıklığı, yaşa bağlı değişiklik gösterir. VUR sıklığı özellikle bebeklik döneminde erkek cinsiyette daha fazla görülür (6, 93). Yenidoğan döneminde erkek çocuklarda VUR'un daha sık görülmesinin nedeni, bu dönemde erkek bebeklerde konjenital infravezikal obstrüksiyonların daha fazla görülmesidir. Postnatal dönemde VUR olan vakaların % 70-80'ini erkek bebekler oluşturmaktadır (57, 63). Antenatal dönemde takip edilip, postnatal dönemde reflü saptanan çocukların reflü derecesi daha yüksek ve sıklıkla da bilateraldir, ancak iki yıl içerisinde kaybolma ihtimali büyük çocuklara göre daha fazladır. VUR infant ve okul çağında, kız çocuklarda daha sık görülmektedir. 6 aylıktan sonra reflü ile enfeksiyonun birlikteliğinin kız/erkek oranı 10/1'dir (55).

Veziköüretal reflü hastalığı genetik geçişi olan bir hastalıktır, fakat geçişin tipi ve fenotipik dağılımı değişkendir (53, 141). Reflü hastalarının asemptomatik kardeşlerinde VUR prevalansı % 26-51 arasında bildirilmiştir (141, 145). VUR olan ergen bireylerin, yakınması olmayan çocukları VUR açısından tarandığında % 9.6-66 oranında ailesel geçiş bildirilmiştir (85, 141). Ailesel geçişi olanlarda PAX2, ROBO2, GDNF, RET, UPK1A, UPK1B gibi genlerde mutasyon saptansa da bu

mutasyonlar toplumlara göre değişmektedir. Ailesel geçiş bildirilip, bu mutasyonların saptanmadığı vakalar da vardır (86, 88).

### **2.2.2. Patogenez**

Reflünün oluşmasını engelleyen özel bir sfinkter veya kapak yoktur. Mesaneden üretere geri kaçıışı engelleyen yapı üreterin mesaneye oblik olarak girişi ve mesane içindeki submukozal seyridir. Bu submukozal yerleşim sayesinde işeme anında mesane basıncı üreter üzerine etkili olarak intraüreteral basıncı yükseltmekte ve mesaneden üretere retrograd idrar akımını engellemektedir. Normal üreterovezikal kavşak intravezikal üreterin uzunluğuna bağlı olarak basit bir flap valv-tipi mekanizma gibi rol oynar (47). Bu valvüler fonksiyonun etkisiz olması mesane duvarı içindeki distal üreterin uzunluğuna bağlıdır, kısa intramural-submukozal segment VUR olasılığını artırır. Distal üreter çapının submukozal üreter uzunluğuna oranı antireflü mekanizmasının etkinliğini belirleyen temel faktördür (47). VUR ayrıca nörojenik mesane veya posterior üretral valv ile ilişkili üreterovezikal kavşağın fonksiyonunun değişmesiyle de oluşur. VUR, detrüsor aşırı aktivite ve disfonksiyonel işemenin sık karşılaşılan bir sonucudur (37).

Vezikoüreteral reflü etyolojisine bakıldığında primer reflü hastalığı ve reflüye yol açan sekonder nedenler olduğu görülmektedir.

#### **Primer Vezikoüreteral Reflü Nedenleri**

Üreterovezikal bileşkenin konjenital anomalisi sonucunda oluşur. Embriyolojik gelişim sırasında üreterotrigonal bileşimin hatalı gelişimi sonucu oluşan yetersiz valvüler mekanizmanın neden olduğu reflüdür. Üreter tomurcuğunun mezonefrik kanalın daha distalinden ya da proksimalinden çıkması primer VUR ile sonuçlanır (63).

#### **Sekonder Vezikoüreteral Reflü Nedenleri**

Sekonder VUR'da her iki cinste de fonksiyonel nedenler anatomik obstrüksiyondan önde gelmektedir. Erkek çocuklarda posterior üretral valv anatomik nedenlerin %50'sini oluşturmaktadır. Anatomik obstrüksiyon kız çocuklarda oldukça nadirdir, ancak üreterosel her iki cinste de mesanedeki trigonun yapısını bozarak VUR'a neden olabilir. Fonksiyonel nedenler arasında nörojenik mesane, non-nörojen nörojenik mesane, mesane disfonksiyonu gösterilebilir. Üreter anomalileri, komplet

üreter duplikasyonu, ektopik üreter orifisi, reterosel, inflamasyon, bakteriyel sistit, mesane taşları da sekonder reflüye neden olabilir (19).

Üreterovezikal bileşim yerinde tamir edilemez hasar oluşmadıkça sekonder reflünün nedeninin tespiti ve tedavisi sıklıkla VUR'un spontan düzelmesiyle sonuçlanır.

### 2.2.3. Reflü Nefropatisi

Reflü nefropatisi VUR'a sekonder olarak gelişen renal parenkimal skar oluşumu ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı ifade eder.

Hastanın yaşı, virulan bakteri suşları, enfeksiyon başlangıcı ile antibiyotik tedavisi başlanması arasındaki süre, VUR derecesi ve intrarenal reflü varlığı renal skar gelişimini doğrudan etkileyen temel faktörlerdir.

Reflülü böbrekte skarlaşmaya yol açan en önemli faktör enfekte idrardır (7). Reflünün böbreğe zarar vermesi için kesin olan intrarenal reflünün olmasıdır. İntrarenal reflü idrarın pelvisten papillaya açılan toplayıcı sisteme kaçmasıdır. 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 sınır ile pelvise açılırlar, dolayısıyla pelvis içi yüksek basınç varlığında intrarenal reflüye izin verirler (9). Oluşan intrarenal reflünün hidrostatik basıncı, böbrek papilla yapısının intrarenal reflüye yol açmaya yatkınlığı, idrarın enfekte olup olmaması böbrekte oluşan skarlaşmanın şiddetinde belirleyici rol oynamaktadır. İntrarenal reflü, idrar steril olduğunda çok uzun dönemde ve ancak yüksek basınçlarda progresif skarlaşmaya yol açarken, enfeksiyon varlığında çok daha hızlı skarlaşmaya neden olmaktadır (7).

Renal skar gelişme riski yaş küçüldükçe artmaktadır. Bu oran bir yaş altındaki çocuklarda en yüksektir (39). Ulusal Reflü Çalışmasından elde edilen veriler, yeni skar insidansının iki yaş altı çocuklarda % 23.7, iki-dört yaşındakilerde %9.8 ve beş yaş ve üzerindekilerde %4.6 olduğunu göstermiştir (7). İYE olmayan ileri evre VUR'lu bebeklerde, İYE olan hastalardan daha az skar oluştuğu bildirilmiştir (59, 64). Antenatal tanı erken VUR tanısında önemli olup, VUR saptanan bebeklerde renal skar gelişme sıklığı, ilk İYE sonrası saptanan VUR'lu bebeklerdekenden daha düşüktür (60,64).

Vezikoüreteral reflü derecesi ile renal parenkimal skar arasında doğrusal ilişki çalışmalarla ortaya konmuştur (91, 62). Yüksek dereceli VUR olan hastalar, düşük dereceli VUR olan hastalara göre daha sık akut piyelonefrit atağı geçirmektedir (62). VUR olan çocukların % 40-50'sinde DMSA'da fokal parenkimal defekt veya skar tespit edilmiş olup, VUR derecesi arttıkça ve çocuğun yaşı küçüldükçe skar gelişme riski daha yüksek saptanmıştır (90, 91, 94). Reflü nedeni ne olursa olsun, reflülü çocuklarda renal lezyon prevalansı yüksektir (49, 50). Renal parenkimal lezyonların uzun dönem sonuçları; hipertansiyon, renal fonksiyon kaybı ve son evre renal yetmezliktir ayrıca somatik büyüme ve gebelik üzerine de etkisi vardır.

Reflü nefropatisi, çocuk ve genç erişkinlerde hipertansiyonun en sık nedenlerinden biridir (49, 87). Skar yaygın hale gelirse lokalize olan fibrozis nedeniyle bazı bölümlerde böbrek kan akımında azalma meydana gelir. Kan dolaşımını daha iyi hale getirmek amacıyla, kan basıncı artar. Sonuçta plazma renin aktivitesinde artma ve hastaların %5-30'unda hipertansiyon kliniği geliştiği bildirilmiştir (9, 72, 92, 96). Kohler ve ark. (100) bilateral renal skarları olan hastaların % 58'inde, unilateral skarları olanların % 33'ünde hipertansiyon geliştiğini rapor etmişlerdir. Skar gelişen vakalarda VUR düzeltilse bile hipertansiyona olan eğilim değişmemektedir.

Böbrek yetmezliği reflü nefropatisinin ciddi sonuçlarından biridir. Progresif renal fonksiyon kaybı için rekürren İYE veya kalıcı reflü olması gerekmez. İYE olmayan hastalarda da renal yetmezlik gelişebilir (72) 2006 yılında ABD'de pediatrik popülasyonda reflü nefropatisi glomerüloskleroz, obstrüktif üropati ve aplazi/hipoplazi/displazi sonrası diyaliz veya transplantasyona neden olan dördüncü tanı olarak bildirilmiştir (102).

### **Vezikoüreteral Reflü Seyri**

VUR zaman içinde spontan olarak düzelme eğilimindedir. Spontan düzelme oranı VUR'un saptandığı yaş ve reflü derecesi ile ilgilidir. Bu konudaki yayınlar değişik sonuçlar bildirmektedir. Grade 1-2 VUR olan çocuklarda % 80 (yılda % 10-25), grade 3 VUR'da % 50, grade 4 VUR'da % 30 kadar rezolüsyon bildirilmiş olup grade 5 VUR'da çok nadirdir (19, 27).

#### 2.2.4. Tedavi

Temel amaç İYE izlenmesi ve tedavisidir. Uzun süreli veya aralıklı antibiyotik profilaksisinden oluşan medikal tedavi daima tercih edilen tedavi olup, açık cerrahi tedavi ve endoskopik tedavi daha ileri yaşlarda gerektiğinde yapılır.

#### Antibiyotik Profilaksisi

Tekrar eden İYE olanlar, kız çocukları, kabızlık, işeme disfonksiyonu olanlar ve immünolojik sorunlar nedeni ile enfeksiyona yatkın olan çocuklar için profilaksi önemlidir. Profilaksi VUR kaybolana kadar veya renal hasar riski azalana kadar devam etmelidir (19).

Takipte çocuğun boy, kilo ve kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır. İşeme disfonksiyonu veya konstipasyon, gaita tutma varsa bu sorunlar da mutlaka tedavi edilmelidir. Hastalara bol sıvı almaları, 2-3 saatte bir mesanelerini boşaltmaları ve perine temizliği yapılmasının önemi anlatılmalıdır.

#### 2.3. C-Reaktif Protein

Akut faz yanıtı (AFY), doku hasarı, enfeksiyon ve travmaya karşı konakçının bir dizi inflamatuvar yanıtıdır ve sitokinler aracılığıyla meydana gelmektedir (21). Akut faz yanıtı, ateş, lökositoz ve bazı akut faz proteinlerinin düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz yanıtı alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır.

Major akut faz reaktanlarından biri olan CRP, hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerini ve yabancı patojenleri tanır. Bakteri, parazit ve immün kompleksler için bir opsonin görevi görebilir, klasik kompleman yolunu aktive edebilir ve fagositik hücrelere bağlanabilir. İnflamasyon sisteminin hem humoral, hem de hücrel efektörleriyle etkileşerek hedef hücrelerin eliminasyonunu başlatabilir. Plazma CRP düzeyi, inflamasyonda hastalığın ciddiyetine göre yaklaşık 1 mg/dl'den 1000 kata kadar artış gösterebilir. CRP üretiminin artması, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda çok duyarlı bir cevaptır (137).

Düşük konsantrasyonlardaki CRP seviyesini belirlemek için yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) yöntemi geliştirilmiştir (11). Bu ölçümler inflamatuvar hastalıkların tanısı, tedavisi ve takibi için bilgi sağlar. Hs-CRP ölçümü, başka

problemi olmayan sağlıklı bireylerde inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen durumların değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Akut faz reaktanlarının, ateşli İYE geçiren çocuklarda arttığı yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (44, 52, 113). Jodal (97), CRP ve ESH yüksekliğinin İYE düzey tayininde değerli bir kriter olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Hellerstein ve ark. (99) yüksek CRP, ESH düzeylerinin üst İYE ayırımında önemli olduğunu, klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Garin ve ark. (52) iki yaşın altında İYE tanısı ile izlenen hastalar ile yaptığı çalışmada, DMSA incelemesinde skar olan, üst İYE geçiren hastaların lökosit, CRP, ESH değerlerinin alt İYE olan hastalardan yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Biggi ve ark. (44) semptomatik ilk idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada, DMSA incelemesinde skar gözlenen hastalarda CRP ve lökosit değerlerinin, skar saptanmayan hastalardan yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Lee ve ark. (56) VUR olan ve İYE geçiren hastalarda yaptığı bir çalışmada VUR olan çocuklarda, İYE sonrasında renal skar gelişme riskinin arttığını ve bu hastalarda CRP düzeyinin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

#### **2.4. Beta-2 Mikroglobulin**

Beta-2 Mikroglobulin ( $\beta$ 2-M ), 11.800 dalton moleküler ağırlığında, küçük non-glikolize bir proteindir. 25. ve 81. pozisyonlar arasında disülfid köprüsü olan 100 aminoasitten meydana gelir (112).

Beta-2 Mikroglobulin birçok çekirdekli hücrenin yüzeyinde bulunan class-I majör doku-uygunluk antijenlerinin hafif zinciri olarak tanımlanmıştır.  $\beta$ 2-M, bütün çekirdekli hücrelerde sentez edilir. HLA'nın metabolizması ve parçalanması sonrası  $\beta$ 2-M ağır zincirden ayrılarak serbest şekilde ekstrasellüler alana geçer, bunun dışında serbest olarak da salgılanır (146).  $\beta$ 2-M plazmada, serumda, idrarda, tükürükte, serebrospinal sıvıda ve plevral sıvı gibi tüm vücut sıvılarında bulunur (146).

Beta-2 Mikroglobulin atılımı böbreklerle olur. Serbest  $\beta$ 2-M'in % 95'i glomerüler membrandan geçer. Membrandan geçerek filtre edilen  $\beta$ 2-M' in % 99.9 gibi büyük bir kısmı proksimal tubulus hücreleri tarafından endositoz yolu ile absorbe edilir. Absorbe edilen veziküller, lizozomlar ile birleşir ve  $\beta$ 2-M bu lizozomal enzimler tarafından aminoasitlerine ayrılır.

Beta-2 Mikroglobulin'in hemen tamamı glomerüler filtrasyon ile atılır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azaldığı zaman  $\beta$ 2-M'in böbrekle atılımı da azalır ve serum  $\beta$ 2-M seviyesi orantılı olarak artar. Glomerüler filtrasyon hızının ve serum  $\beta$ 2-M düzeyinin normal olduğu durumlarda üriner  $\beta$ 2-M atılımının artması, proksimal tubuler hasarın göstergesidir (111).

Serum  $\beta$ 2-M, GFH için çok duyarlı bir indekstir. Serum  $\beta$ 2-M, serum kreatinine ve hatta kreatinin klerensine oranla daha hassas ve doğru olarak glomerüler filtrasyon hızını göstermektedir (111).

Üst ve alt üriner sistem enfeksiyonlarını birbirinden ayırmak her zaman kolay değildir. Tubuler disfonksiyon akut piyelonefritin yaygın bir bulgusudur. Proksimal tubul fonksiyonunun bozulması, proksimal tubuler hücreler tarafından tamamen tekrar absorbe olan, tubuler hasar ve fonksiyonu gösteren idrar  $\beta$ 2-M atılımında artışa neden olur. Schardjin ve ark. (126) idrar  $\beta$ 2M ve idrar  $\beta$ 2M/Cr konsantrasyonlarının, renal inflamasyon açısından gallium taraması pozitif olan İYE'li hastalarda yüksek, fakat sistitli hastalar veya kontrollerde düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Kaminska ve ark. (13) tekrar eden idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda idrar  $\beta$ 2-M atılımının artışı bildirmişler ve renal hasarın erken değerlendirilmesinde idrar  $\beta$ 2-M seviyesinin ölçülmesini önermişleridir. İdrar  $\beta$ 2-M seri ölçümleri üst idrar sistem enfeksiyonlarında tedavinin etkili olup olmadığının veya rekürren enfeksiyon gelişip gelişmediğinin gösterilmesinde kullanılabilceği belirtilmiştir (127). Reflü nefropatisi temelde tubulo interstisyel bir hastalıktır. Tubuler hasar, kortikal doku kaybı ve interstisyel fibrosiz görülür. Bu komplikasyonlar sıklıkla asemptomatiktir ve mutlaka aktif olarak takip edilmelidir. VUR ile ilişkili bozulmuş renal fonksiyonların erken teşhisi komplikasyon gelişmesini önler. Düşük dereceli renal tubuler disfonksiyonun saptanmasında idrar  $\beta$ 2-M ve idrar  $\beta$ 2-M/Cr oranının ölçülmesi kullanılabilir (128, 129). Yapılan çalışmalarda idrar  $\beta$ 2-M/Cr oranı VUR olan grupta VUR olmayan gruba göre yüksek bulunmuş, özellikle yüksek dereceli VUR olan grupta fark, belirgin yüksek saptanmıştır. Yüksek dereceli VUR ve skar varlığı ile idrar  $\beta$ 2-M/Cr artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (12, 13, 14, 108). Ek olarak idrar  $\beta$ 2-M/Cr oranlarının ölçümü tubuler disfonksiyon olasılığı olan VUR'lu hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceği belirtilmiştir (12). Kösebalaban ve ark. (115)

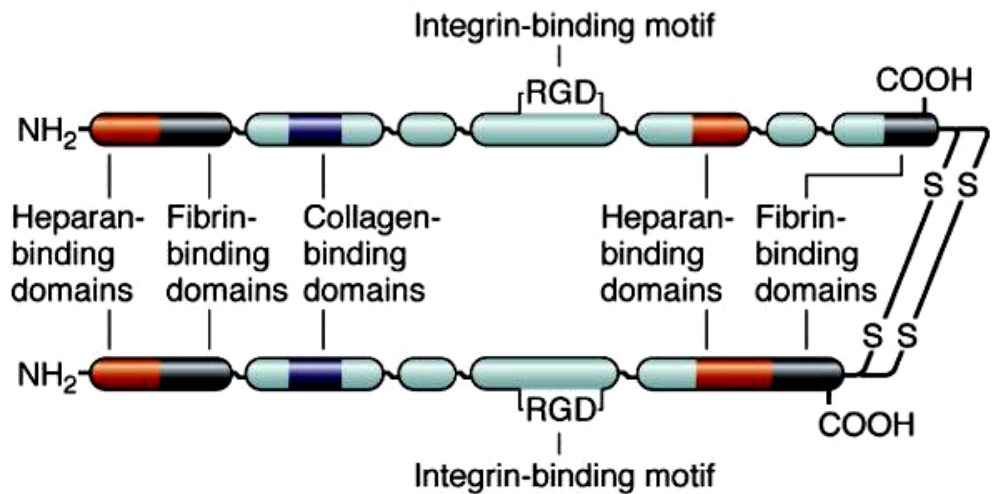


geçirilmiş İYE öyküsü olan hastalarda yaptıkları çalışmada idrar  $\beta$ 2-M atılımının renal skarı olan hastalarda, skar olmayan hastalara göre yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada VUR olan hastalarda VUR derecesi ile idrar  $\beta$ 2-M atılımı arasında ilişki olmadığı, VUR varlığı veya derecesinin renal skarın olmadığı durumda idrar  $\beta$ 2-M atılımını etkilemediği bildirilmiştir.

## 2.5. Fibronektin

Fibronektin (FN), hücre yüzeyinde, bazal membranında, ekstrasellüler sıvıda, bağ dokusunda bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. İki ana formu vardır. Birincisi kan ve diğer biyolojik sıvılarda çözünür halde bulunan dimerik formdur. Diğeri ise hücre yüzeylerinde ve hücre dışı matrikste genellikle fibriler tarzda çözünmez dimerik veya çapraz bağlı multimerik formdur (124,153).

Molekül ağırlığı 440-550 kD olan fibronektin 200-250 kD ağırlıklı 2 subunitten oluşur ve birçok makromolekül ve hücre yüzeyiyle etkileşmesini sağlayan yapısal alanları vardır. Bunlar proteazlara karşı dirençlidirler. Fibronektini oluşturan iki alt üniteyi birleştiren disülfid bağ çifti, her bir alt ünitenin karboksi terminal uçlarının yakınında yer alır. Her bir alt ünite katlanabilir aminoasit zincirinden oluşan tekrarlayan 3 tip ünite içerir. Bu üç tip ünite 40,60 ve 90 aminoasit uzunluğundaki homolog sıralardan oluşur. FN'yi oluşturan her bir ünite; kollajen, heparin, fibrin, ganglizoid, gibi moleküller ve hücreler için bağlanma bölgeleri içerir (114,) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Fibronektinin yapısı (69).

Fibronektin hepatositler, makrofajlar, trombositler, fibroblastlar, amniyotik hücreler, endotel hücreleri, melanositler, mast hücreleri, schwann hücreleri, sinoviyal hücreler ve kondrositler gibi birçok hücre tipi tarafından sentezlenip salgılanmakla birlikte, dolaşımdaki FN'nin büyük bir kısmı hepatositler tarafından oluşturulur. İdrar FN lokal üretim veya kandan meydana gelir (124).

Plazma fibronektini 24-72 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Dolaşımı terk eden çözünür FN'nin önemli bir kısmı hücre dışı matriks elamanlarına bağlanmaktadır. Normal kişilerde plazma FN düzeyi 250-400 qg/ml arasında değişmektedir. FN düzeylerinin cinsiyet ve yaşa bağlı olarak büyük farklılıklar göstermediği bildirilmiştir (114, 152).

Plazma FN düzeyinin meme ve kolon kanseri, karaciğer hastalıkları, büyük ameliyatlar, yanık ve travma sonrası, diyabetik retinopati, yaygın damar içi koagülopatisi, sepsisli yenidoğanlarda ve yetersiz beslenen çocuklarda düştüğü bildirilmiştir. Bu olgularda plazma FN düzeyi düşüklüğü üç olası etmene bağlanmaktadır. Bunlar, proteaz düzeylerinin ve aktivitesinin artışı, FN tüketiminin artması ve FN sentezinin azalması şeklinde sıralanmaktadır (152).

FN embriyogenezis, onkojenik transformasyon, hücre adezyonu, yara iyileşmesi, doku tamiri, trombosit fonksiyonları, hücre migrasyonunda, önemli rol oynar. Retiküloendotelial sistem için opsonin gibi non spesifik etkisi vardır, nötrofil ve makrofajların fagositozunu artırarak immün yanıtı etkiler (151, 152).

Ekstrasellüler matriks bileşenlerinin konsantrasyonlarındaki değişimler interstisyel fibroz ve glomerüloskleroz sürecinde önemli bir role sahiptir (17, 114). Beden sıvılarındaki tip I, III, IV kollajen, laminin ve fibronektin seviyelerinin ölçülmesi böbrekte fibrosiz gelişimini değerlendirmek ve takip etmek için kullanılmıştır (17, 78). Fibronektin bu süreçte önemli bir rol oynar. Sağlıklı insan böbreği ve birçok glomerüler bozukluğu olan hastaların böbreklerinden elde edilen biopsilerle yapılan çalışmalarda normal glomerülde, Bowman kapsülünde, mesanjiyumda ve periferal kapiller loopların dış çizgilerinde fibronektin bulunmuştur. Histopatolojik tanı ile yakından ilişkili olarak glomerülopati tiplerinin çoğunda anlamlı fibronektin yüksekliği gözlenmiştir (17, 114). Akut hasar evrelerinde glomerüler fibronektin yüksektir. Bu nedenle hem iskemik olarak, hem de immünolojik olarak hasarlı glomerülde fibronektin miktarı artabilir. Hasara

uğramış glomerülusta, fibronektin bazal membran rejerasyonu veya skar gelişimi ile ilişkilidir (114).

Reflü nefropatisinde interstisyel doku ve renal glomerülde kollajen I, III, IV, laminin ve fibronektin düzeylerinin artması interstisyel doku fibrozisi, tübüler disfonksiyon ve ileri evre glomeruloskleroza neden olur (124, 142). Renal skar derecesi ve nefropati tipine göre fibronektinin serum düzeyi ve idrar atılımının değişiklik gösterdiği, idrar FN atılımındaki kalıcı artışın glomeruloskleroza progresyonuna işaret ettiği bildirilmiştir (69). Reflü nefropatisi gelişmiş, ileri derece reflüsü olan çocuklarda serum ve idrar fibronektin düzeyleri yüksek olduğu rapor edilmiştir (69).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'na Haziran 2007-Haziran 2009 tarihleri arasında başvuran, ilk İYE olan VUR (-) 20 hasta, tekrarlayan İYE olan VUR (-) 20 hasta, VUR (+) 16 hasta, İYE olmayan VUR (+) 16 hasta ve kontrol grubuna 16 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 88 çocuk alındı.

Çalışma protokolü için ESOGÜTF Etik Kurul'un 4 Haziran 2008/39 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocukların aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi, yazılı onam alındı.

Hastalardan başvuru anında ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalara öncelikle tam idrar tetkiki yapıldı. Tam idrar tetkiki için biyokimya laboratuvarında tam otomatik idrar analizörü (IRIS I/Q 200) kullanılarak, idrarın kimyasal ve sediment analizi çalışıldı. Tam idrar tetkikinde piyüri, lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği saptanan hastalara İYE olasılığı düşünülerek ileri tetkikler yapıldı.

Uygun yöntemle alınan idrar örneklerinden kanlı agar ve EMB (Eosin metylen blue) besiyerlerine ekim yapıldı. Kültürler 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonrasında değerlendirildi. Kültürde üreme tespit edilen idrar örneklerine standart metotlarla bakteri tanımlaması ve antibiogram yapıldı. Hastalara İYE tanısı, idrar kültüründe  $10^5$  koloni/ml'den fazla sayıda aynı cins bakteri üretilmesi ile konuldu.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastalardan venöz kan örneği alındı. Bu kan örneklerinden hematoloji laboratuvarında Beckman Coulter tam kan analizörleri LH 750 ve GNS modelleri kullanılarak, VCS prensibi ile tam kan sayımı, Westergreen metodu kullanılarak ESH, Beckman Coulter cihazında image immunochemistry sistem ile CRP, biyokimya laboratuvarında immün türbidimetrik yöntem ile hs-CRP düzeyleri çalışıldı. İdrar  $\beta$ 2-M düzeyleri biyokimya laboratuvarında komilüminesans yöntemiyle çalışıldı. Serum FN düzeyi için antikoagülan içermeyen santrifüj tüplerine alınan venöz kan örnekleri 3000 rpm' de 15 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri ve idrar FN düzeyi için alınan idrar örnekleri -80° C'de saklandı. Serum ve idrar FN düzeyleri için alınan örnekler biyokimya laboratuvarında ELISA yöntemiyle çalışıldı (Bender medSystems).

İYE tanısı konulan tüm olgulara renal USG incelemesi yapıldı (Philips Diagnost 90/s ve Toshiba Sanoloyer-LS SAL 55 AS). DMSA sintigrafı, GE starcam 4000İ ve tek detektörlü gama kamera sistemi kullanılarak yapıldı. Tekrarlayan İYE öyküsü, anormal ultrasonografik bulgu, DMSA incelemesinde skar ve aile öyküsü olan tüm olgulara, Philips Drognost 90/s skopi cihazı kullanılarak VCUG incelemesi yapıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15.0 ve sigma Stat 3.1 paket program kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  SD olarak gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyumları Shapiro-Wilks testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uyan verilere parametrik testler, normal dağılıma uymayan verilere parametrik olmayan testler uygulandı. Karşılaştırmalar için Paired-Samples T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA, Post Hoc test olarak da Tukey testi ve kruskal Wallis Post hoc test olarak da Dunn test kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon değerlendirmelerinde; normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyon testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya ilk İYE olan VUR (-) 20 hasta, tekrarlayan İYE olan VUR (-) 20 hasta, VUR (+) 16 hasta, İYE (-) VUR (+) 16 hasta ve kontrol grubuna 16 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 88 çocuk alındı.

Çalışmaya alınan, ilk İYE geçiren 20 hastanın 16'sı (% 80) kız, 4'ü (% 20) erkek olup, yaş ortalaması  $77.10 \pm 67.66$  ay ( $6.4 \pm 5.6$  yaş); tekrarlayan İYE geçiren, VUR (-) 20 hastanın 14'ü (% 70) kız, 6'sı (% 30) erkek olup, yaş ortalaması  $77.50 \pm 48.12$  ay ( $6.5 \pm 4$  yaş), VUR (+) 16 hastanın 15'i (% 93.8) kız, 1'i (% 6.2) erkek olup, yaş ortalaması  $74.06 \pm 57.97$  ay ( $6.2 \pm 4.8$  yaş); İYE (-) VUR (+) 16 hastanın 11'i (% 68.8) kız, 5'i (% 31.2) erkek olup, yaş ortalaması  $111.31 \pm 55.51$  ay ( $9.3 \pm 4.6$  yaş) ve kontrol grubuna alınan 16 sağlıklı çocuğun 9'u (% 56.2) kız, 7'si (% 43.8) erkek olup, yaş ortalaması  $87.44 \pm 51.44$  ay ( $7.3 \pm 4.3$  yaş) idi (Tablo 4.1). İYE olan tüm hastaların 45'i (% 80) kız, 11'i (% 20) erkek olup, kızların sayısı fazlaydı. VUR olan 36 hastanın 26'sı (% 72.2) kız, 6'sı (% 16.8) erkek olup, kız hasta sayısı erkeklerden fazla bulundu. Çalışmaya alınan grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.1. Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.

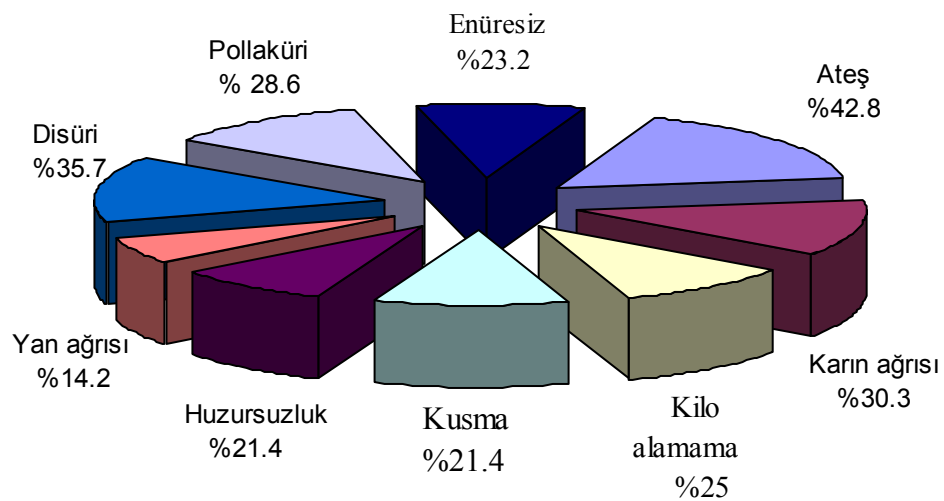
| Gruplar            |         | n=88 | Yaş<br>Ort ± SD (ay) | Kız  |      | Erkek |      |
|--------------------|---------|------|----------------------|------|------|-------|------|
|                    |         |      |                      | n=63 | %    | n=25  | %    |
| İlk İYE            |         | 20   | $77.10 \pm 67.66$    | 16   | 80   | 4     | 20   |
| Tekrarlayan<br>İYE | VUR (-) | 20   | $77.50 \pm 48.12$    | 14   | 70   | 6     | 30   |
|                    | VUR (+) | 16   | $74.06 \pm 57.97$    | 15   | 93.8 | 1     | 6.2  |
| İYE (-)            | VUR (+) | 16   | $111.31 \pm 55.51$   | 11   | 68.8 | 5     | 31.2 |
| Kontrol            |         | 16   | $87.44 \pm 51.44$    | 7    | 43.8 | 9     | 56.2 |

Çalışmaya alınan İYE geçiren 56 hastanın 48'inin (% 85.7) başvuru anında yakınması olup, en sık görülen yakınmalar ateş yüksekliği, karın ağrısı, dizüri ve pollaküri olarak belirlendi. Yakınmaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 0-2 yaş grubunda ateş yüksekliği, kusma ve huzursuzluk, 3-6 yaş

grubunda ateş yüksekliği, karın ağrısı, disüri ve pollaküri, 7-16 yaş grubunda ise disüri, pollaküri ve karın ağrısı sık görülen yakınmalar idi (Tablo 4.2, Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Başvuru şikayetlerinin sıklık sırasına ve yaş gruplarına göre dağılımı.

| Yakınma         | İYE Olan Hastalar<br>n=56 |      | Yaş Grupları    |                  |                   |
|-----------------|---------------------------|------|-----------------|------------------|-------------------|
|                 | n                         | %    | 0-2 yaş<br>n=17 | 3-6 yaş<br>n= 13 | 7-16 yaş<br>n= 26 |
| Ateş yüksekliği | 24                        | 42.8 | 9               | 10               | 5                 |
| Karın ağrısı    | 17                        | 30.3 | -               | 6                | 11                |
| Kilo alamama    | 14                        | 25   | 8               | 4                | 2                 |
| Kusma           | 12                        | 21.4 | 10              | 2                | -                 |
| Huzursuzluk     | 12                        | 21.4 | 9               | 3                | -                 |
| Yan ağrısı      | 8                         | 14.2 | -               | 3                | 5                 |
| Disüri          | 20                        | 35.7 | -               | 8                | 12                |
| Pollaküri       | 16                        | 28.6 | -               | 6                | 10                |
| Entüresiz       | 13                        | 23.2 | -               | 4                | 9                 |



Şekil 4.1. Hastaların başvuru şikayetleri ve görülme sıklıkları.

Çalışmaya alınan İYE (-) VUR (+) olan 16 hasta dışında, İYE nedeniyle ile değerlendirdiğimiz 56 hastada saptanan böbrek anomalileri; VUR (% 28.6), tek taraflı hipoplazi (% 10.7), ektopik böbrek, tek taraflı renal agenezi, at nalı böbrek, UP darlık ve nörojen mesane idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. İYE olan hastalarda görülen anomaliler ve sıklıkları.

| Anomali                          | İYE Olan Hastalar<br>n=56 |      |
|----------------------------------|---------------------------|------|
|                                  | n                         | %    |
| <b>VUR</b>                       | 16                        | 28.6 |
| <b>Tek Taraflı Hipoplazi</b>     | 6                         | 10.7 |
| <b>Ektopik Böbrek</b>            | 2                         | 3.6  |
| <b>Tek Taraflı Renal agenezi</b> | 1                         | 1.8  |
| <b>At Nalı Böbrek</b>            | 1                         | 1.8  |
| <b>UP Darlık</b>                 | 1                         | 1.8  |
| <b>Nörojen Mesane</b>            | 1                         | 1.8  |

Kültür sonuçları incelendiğinde İYE olan hastalarda en sık üreyen patojenler sırasıyla E. coli (% 69.6), Klebsiella spp. (%10.7), Enterokok spp. (% 7.1), Proteus spp. (% 7.1), koagülaz (-) stafilokok (KNS) (% 3.6) ve metisilin dirençli staphylococcus aureus (MRSA) (% 1.8) bulundu. İdrar kültüründeki üremeler ilk İYE geçiren, tekrarlayan İYE geçiren, VUR (-) ve VUR (+) hastalara göre değerlendirildiğinde; idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar ve üreme yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4).

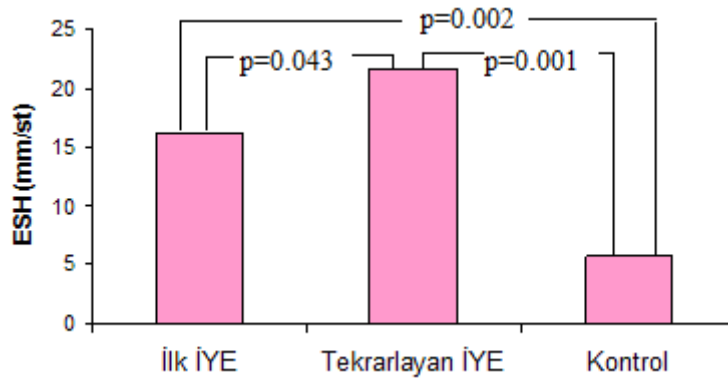


Tablo 4.4. Hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve sıklıkları.

| Mikroorganizma        | Tüm İYE<br>(n=56) |      | İlk İYE<br>(n=20) |    | Tekrarlayan İYE   |    |                   |      | p      |
|-----------------------|-------------------|------|-------------------|----|-------------------|----|-------------------|------|--------|
|                       |                   |      |                   |    | VUR (-)<br>(n=20) |    | VUR (+)<br>(n=16) |      |        |
|                       | n                 | %    | N                 | %  | n                 | %  | n                 | %    |        |
| <b>E. coli</b>        | 39                | 69.6 | 14                | 70 | 13                | 65 | 10                | 62.5 | p>0.05 |
| <b>Klebsiella spp</b> | 6                 | 10.7 | 3                 | 15 | 2                 | 10 | 1                 | 6.2  |        |
| <b>Enterokok spp</b>  | 4                 | 7.1  | 2                 | 10 | 2                 | 10 | 0                 | 0    |        |
| <b>Proteus spp</b>    | 4                 | 7.1  | 1                 | 5  | 2                 | 10 | 1                 | 6.2  |        |
| <b>KNS</b>            | 2                 | 3.6  | 0                 | 0  | 1                 | 5  | 1                 | 6.2  |        |
| <b>MRSA</b>           | 1                 | 1.8  | 0                 | 0  | 0                 | 0  | 1                 | 6.2  |        |

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde (Tablo 4.5); tüm İYE olan hastaların ESH değeri ( $19.8 \pm 14\text{mm/st}$ ), kontrol grubunun ESH değerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). İlk İYE geçiren hastaların ESH değeri ( $16.4 \pm 13.4 \text{ mm/st}$ ), kontrol grubunun ESH değerinden ( $5.7 \pm 3.7 \text{ mm/st}$ ) istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti ( $p=0.002$ ) (Şekil 4.2).

Tekrarlayan İYE geçiren hastaların ESH değeri ( $21.6 \pm 14.2 \text{ mm/st}$ ), ilk İYE geçiren hastaların ESH değeri ( $16.4 \pm 13.4 \text{ mm/st}$ ) ve kontrol grubunun ESH değerinden ( $5.7 \pm 3.7 \text{ mm/st}$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.043$ ,  $p= 0.001$ )

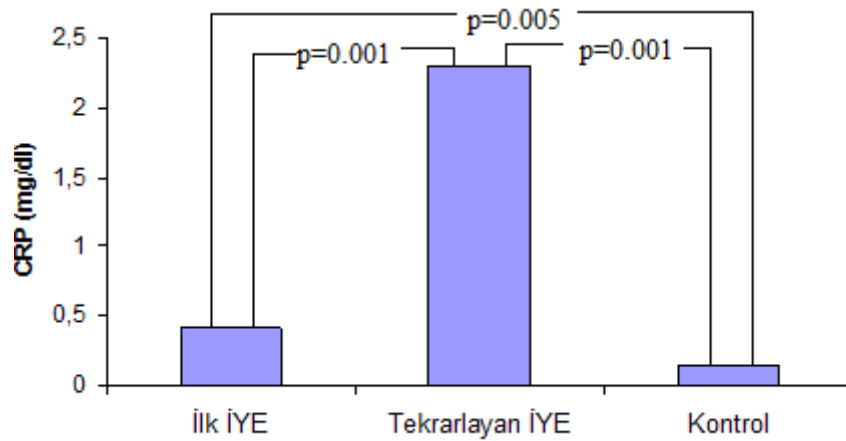


Şekil 4.2. Grupların ESH değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

Çalışmaya alınan hastaların CRP değerleri incelendiğinde (Tablo 4.5) (Şekil 4.3); tüm İYE olan hastaların CRP değeri ( $1.6 \pm 3.3$  mg/dl), kontrol grubunun CRP değerinden ( $0.14 \pm 0.6$  mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ).

İlk İYE geçiren hastaların CRP değeri ( $0.33 \pm 0.29$  mg/dl), kontrol grubunun CRP değerinden ( $0.14 \pm 0.6$  mg/dl) istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti ( $p=0.005$ ).

Tekrarlayan İYE geçiren hastaların CRP değeri ( $2.3 \pm 4$  mg/dl), ilk İYE geçiren hastaların CRP değeri ( $0.33 \pm 0.29$  mg/dl) ve kontrol grubunun CRP değerinden ( $0.14 \pm 0.6$  mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ).

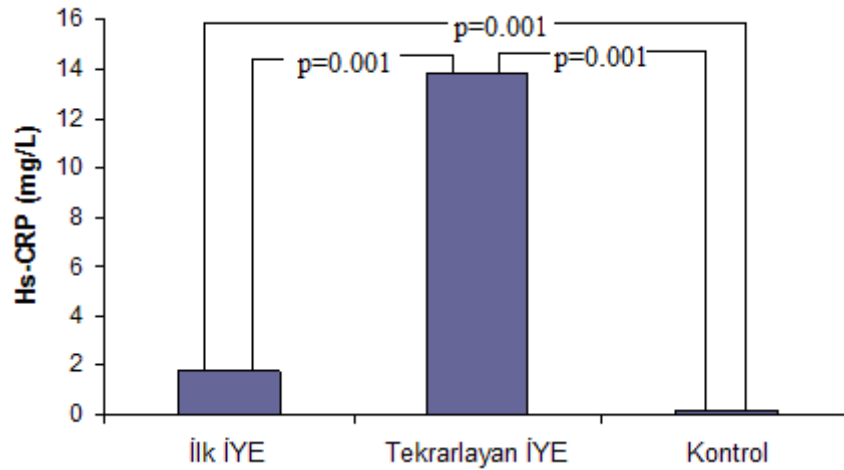


Şekil 4.3. Grupların CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Grupların hs-CRP değerleri incelendiğinde (Tablo 4.5) (Şekil 4.4); tüm İYE olan hastaların hs-CRP değeri ( $9.5 \pm 21$  mg/L), kontrol grubunun hs-CRP değerinden ( $0.2 \pm 0.08$  mg/L) istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ).

İlk İYE geçiren hastaların hs-CRP değeri ( $1.78 \pm 2.72$  mg/L), kontrol grubunun hs-CRP değerinden ( $0.2 \pm 0.08$  mg/L) istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti ( $p=0.001$ ).

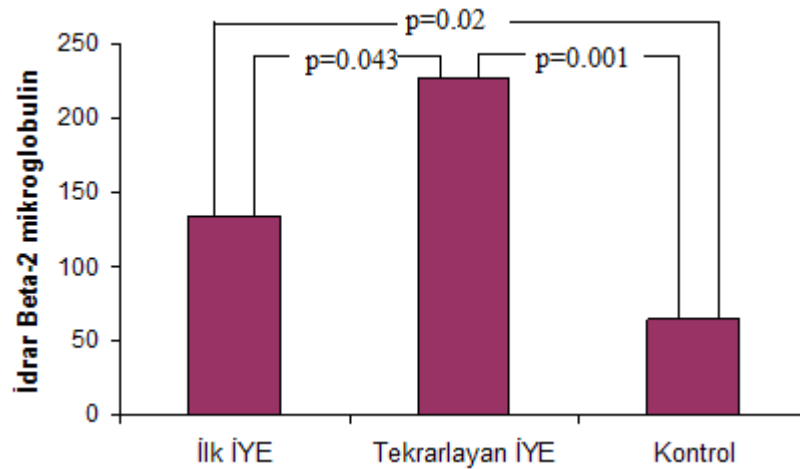
Tekrarlayan İYE geçiren hastaların hs-CRP değeri ( $13.73 \pm 25$  mg/L), ilk İYE geçiren hastaların hs-CRP değeri ( $1.78 \pm 2.72$  mg/L) ve kontrol grubunun hs-CRP değerinden ( $0.2 \pm 0.08$  mg/L) istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ).



Şekil 4.4. Grupların hs-CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

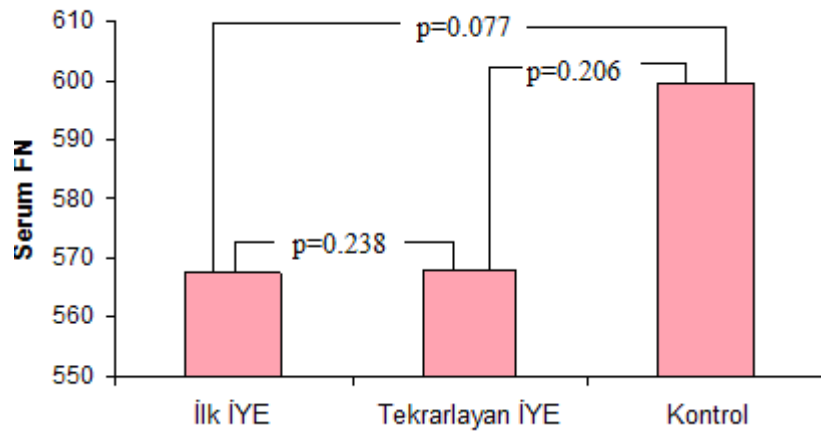
Çalışmaya alınan hastaların idrar  $\beta$ 2-M değerleri incelendiğinde (Tablo 4.5) (Şekil 4.5); tüm İYE olan hastaların idrar  $\beta$ 2-M değeri ( $195 \pm 144$  ng/ml), kontrol grubunun idrar  $\beta$ 2-M değerinden ( $64 \pm 32$  ng/ml) istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti ( $p=0.001$ ). İlk İYE geçiren hastaların idrar  $\beta$ 2-M değeri ( $134 \pm 90$  ng/ml), kontrol grubunun idrar  $\beta$ 2-M değerinden ( $64 \pm 32$  ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.02$ ).

Tekrarlayan İYE geçiren hastaların idrar  $\beta$ 2-M değeri ( $227 \pm 158$  ng/ml), ilk İYE geçiren hastaların idrar  $\beta$ 2-M değeri ( $134 \pm 90$  ng/ml) ve kontrol grubunun idrar  $\beta$ 2-M değerinden ( $64 \pm 32$  ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0.043$ ,  $p=0.001$ ).



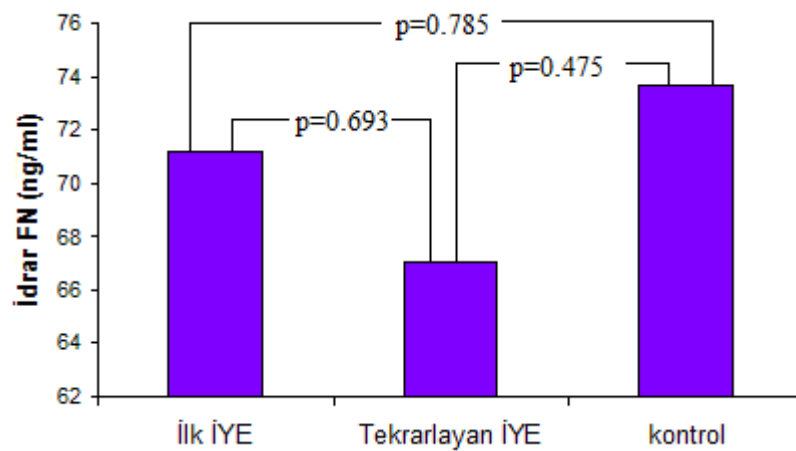
Şekil 4.5. Grupların idrar  $\beta$ 2-M değerlerinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Serum FN değerleri incelendiğinde (Tablo 4.5) (Şekil 4.6); tüm İYE olan hastalarda ( $567 \pm 93 \mu\text{g/ml}$ ), kontrol grubundan ( $599.5 \pm 36.6 \mu\text{g/ml}$ ) düşük olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p= 0.063$ ). Tekrarlayan İYE geçiren hastalar ( $568 \pm 108 \mu\text{g/ml}$ ) , ilk İYE geçiren hastalar ( $567.5 \pm 55.6 \mu\text{g/ml}$ ) ve kontrol grubunun ( $599.5 \pm 36.6 \mu\text{g/ml}$ ) serum FN değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.6. Grupların serum FN değerlerinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

İdrar FN değerlerinin (Tablo 4.5) (Şekil 4.6), tüm İYE olan hastalar ( $70 \pm 20 \text{ ng/ml}$ ), ilk İYE geçiren hastalar ( $71.2 \pm 21 \text{ ng/ml}$ ), tekrarlayan İYE geçiren hastalar ( $67 \pm 19.3 \text{ ng/ml}$ ) ve kontrol grubu ( $73.4 \pm 21 \text{ ng/ml}$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu ( $p>0.05$ ).



Şekil 4.6. Grupların idrar FN değerlerinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Tablo 4.5. İYE olan tüm hastalar, ilk İYE olan, tekrarlayan İYE olan hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin istatistiksel karşılaştırması.

|                            | Tüm İYE       | İlk İYE       | Tekrarlayan İYE | Kontrol       | p  |
|----------------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|--|
|                            | Ortalama ± SD | Ortalama ± SD | Ortalama ± SD   | Ortalama ± SD |  |
| <b>ESH (mm/st)</b>         | 19.8 ± 14     | 16.2 ± 12.7   | 21.6 ± 14.2     | 5.7 ± 3.7     | p <sup>1</sup> =0.043<br>p <sup>2</sup> =0.002<br>p <sup>3</sup> =0.001<br>p <sup>4</sup> =0.001 |
| <b>CRP (mg/dl)</b>         | 1.6 ± 3.3     | 0.33 ± 0.29   | 2.3 ± 4         | 0.14 ± 0.6    | p <sup>1</sup> =0.001<br>p <sup>2</sup> =0.005<br>p <sup>3</sup> =0.001<br>p <sup>4</sup> =0.001 |
| <b>Hs-CRP (mg/L)</b>       | 9.5 ± 21      | 1.78 ± 2.72   | 13.73 ± 25      | 0.2 ± 0.08    | p <sup>1</sup> =0.001<br>p <sup>2</sup> =0.001<br>p <sup>3</sup> =0.001<br>p <sup>4</sup> =0.001 |
| <b>Üriner β2-M (ng/ml)</b> | 195 ± 144     | 134 ± 90      | 227 ± 158       | 64 ± 32       | p <sup>1</sup> =0.043<br>p <sup>2</sup> =0.02<br>p <sup>3</sup> =0.001<br>p <sup>4</sup> =0.001  |
| <b>Serum FN (µg/ml)</b>    | 567 ± 93      | 566 ± 59      | 568 ± 108       | 599.5 ± 37    | p <sup>1</sup> = NS<br>p <sup>2</sup> = NS<br>p <sup>3</sup> = NS<br>p <sup>4</sup> = NS         |
| <b>Üriner FN (ng/ml)</b>   | 70 ± 20       | 71.23 ± 21    | 67 ± 19.3       | 73.4 ± 21     | p <sup>1</sup> = NS<br>p <sup>2</sup> = NS<br>p <sup>3</sup> = NS<br>p <sup>4</sup> = NS         |

NS=Nonsignificant

p<sup>1</sup> İlk İYE - Tekrarlayan İYE

p<sup>3</sup> Tekrarlayan İYE - Kontrol

p<sup>2</sup> İlk İYE – Kontrol

p<sup>4</sup> Tüm İYE – Kontrol

Çalışmaya alınan hastaların DMSA bulguları incelendiğinde; ilk İYE geçiren hastaların 1'inde (% 5), tekrarlayan İYE geçiren hastalardan VUR (-) 4'ünde (% 20) - VUR (+) 7'sinde (% 43.7) ve İYE (-) VUR (+) hastaların 5'inde (% 31.2) renal skar saptandı. Tekrarlayan İYE geçiren VUR (+) hastalar ve İYE (-) VUR (+) hastaların renal skar sıklığı, ilk İYE geçiren hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0.004, p=0.025). Tekrarlayan İYE geçiren VUR (-) hastaların renal skar sıklığı, ilk İYE geçiren hastalardan fazla olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo 4.6).

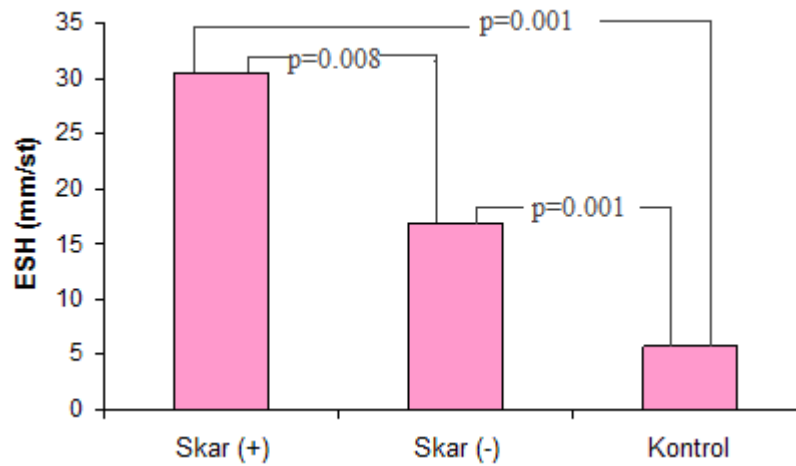
Tablo 4.6. Hasta gruplarının skar dağılımı.

| Hasta Grupları  |         | n=72 | Skar (+) |      | p  |
|-----------------|---------|------|----------|------|--|
|                 |         |      | n        | %    |  |
| İlk İYE         |         | 20   | 1        | 5    | p <sup>1</sup> =NS   |
| Tekrarlayan İYE | VUR (-) | 20   | 4        | 20   | p <sup>2</sup> =0.004  |
|                 | VUR (+) | 16   | 7        | 43.7 | p <sup>3</sup> =0.025  |
| İYE (-)         | VUR (+) | 16   | 5        | 31.2 | p <sup>4</sup> =NS<br>p <sup>5</sup> =NS<br>p <sup>6</sup> =NS |

NS=Nonsignificant

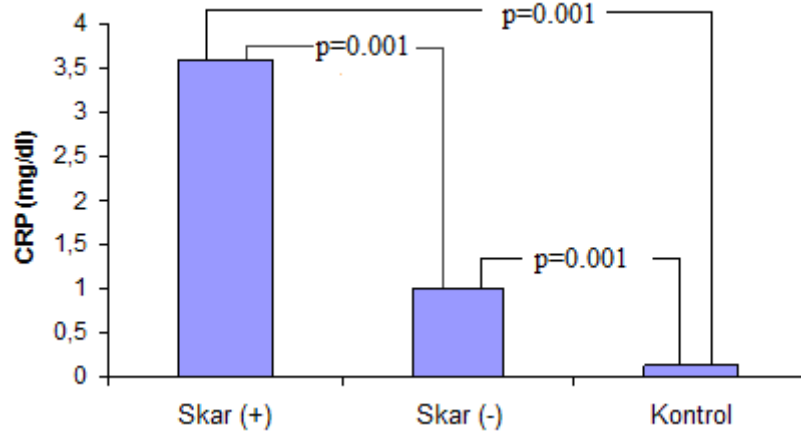
p<sup>1</sup> İlk İYE - Tekrarlayan İYE VUR(-)p<sup>2</sup> İlk İYE - Tekrarlayan İYE VUR(+)p<sup>3</sup> İlk İYE - İYE (-) VUR (+)p<sup>4</sup> Tekrarlayan İYE VUR(-) - VUR(+)p<sup>5</sup> Tekrarlayan İYE VUR (-) - İYE (-) VUR (+)p<sup>6</sup> Tekrarlayan İYE VUR (+) - İYE (-) VUR (+)

İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri incelendiğinde (Tablo 4.7) (Şekil 4.8); skar (+) hastaların ESH değeri ( $30.42 \pm 14.5$  mm/st), skar (-) hastaların ESH değeri ( $16.86 \pm 12.5$  mm/st) ve kontrol grubunun ESH değerinden ( $5.7 \pm 3.7$ ) istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti (sırasıyla p=0.008, p=0.001). Skar (-) hastaların ESH değerleri ( $16.86 \pm 12.5$  mm/st), kontrol grubunun ESH değerinden ( $5.7 \pm 3.7$ ) istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu. (p=0.001).



Şekil 4.8. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun ESH değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

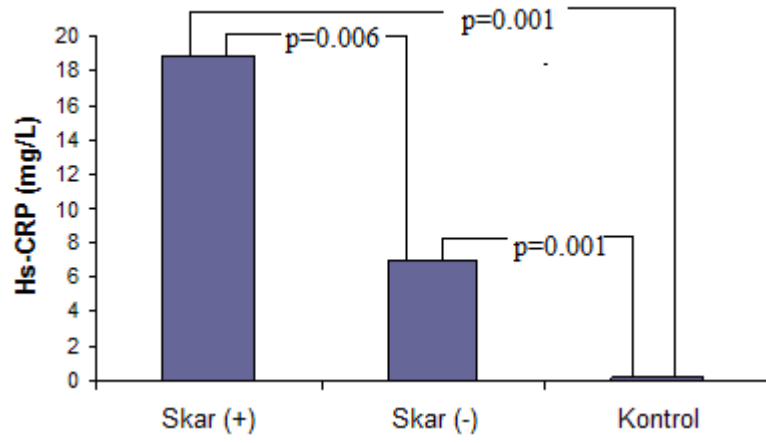
Skar (+) hastaların CRP değeri ( $3.6 \pm 5.2$  mg/dl), skar (-) hastaların CRP değeri ( $1.03 \pm 2.44$  mg/dl) ve kontrol grubunun CRP değerinden ( $0.14 \pm 0.6$  mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ). Skar (-) hastaların CRP değeri ( $1.03 \pm 2.44$  mg/dl), kontrol grubunun CRP değerinden ( $0.14 \pm 0.6$  mg/dl) istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti ( $p=0.001$ ) (Tablo 4.7) (Şekil 4.9).



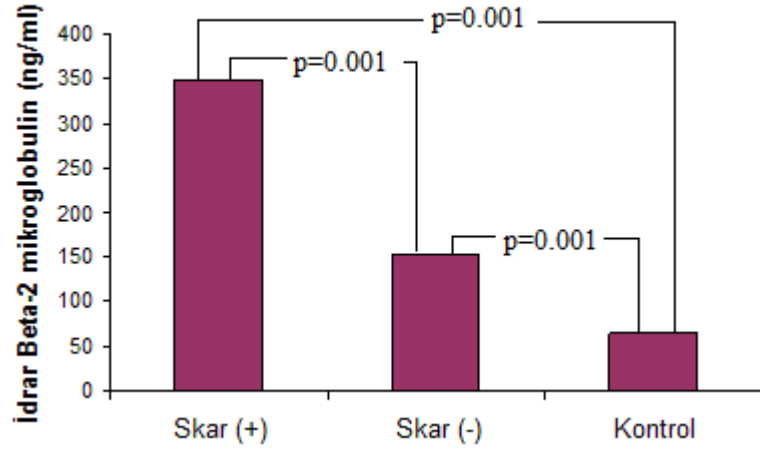
Şekil 4.9. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Skar (+) hastaların hs-CRP değeri ( $18.8 \pm 25$  mg/L), skar (-) hastaların hs-CRP değeri ( $6.9 \pm 19.1$  mg/L) ve kontrol grubunun hs-CRP değerinden ( $0.2 \pm 0.08$  mg/L) istatistiksel açıdan yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.006$ ,  $p=0.001$ ). Skar (-) hastaların hs-CRP değeri ( $6.9 \pm 19.1$  mg/L), kontrol grubunun hs-CRP değerinden ( $0.2 \pm 0.08$  mg/L) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0.001$ ) (Şekil 4.10).

Skar (+) hastaların idrar  $\beta$ 2-M değeri ( $349 \pm 128$  ng/ml), skar (-) hastaların idrar  $\beta$ 2-M değeri ( $152 \pm 117.7$  ng/ml) ve kontrol grubunun idrar  $\beta$ 2-M değerinden ( $64 \pm 32$  ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ). Skar (-) hastaların idrar  $\beta$ 2-M değeri ( $152 \pm 118$  ng/ml), kontrol grubunun idrar  $\beta$ 2-M değerinden ( $64 \pm 32$  ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0.001$ ) (Şekil 4.11).



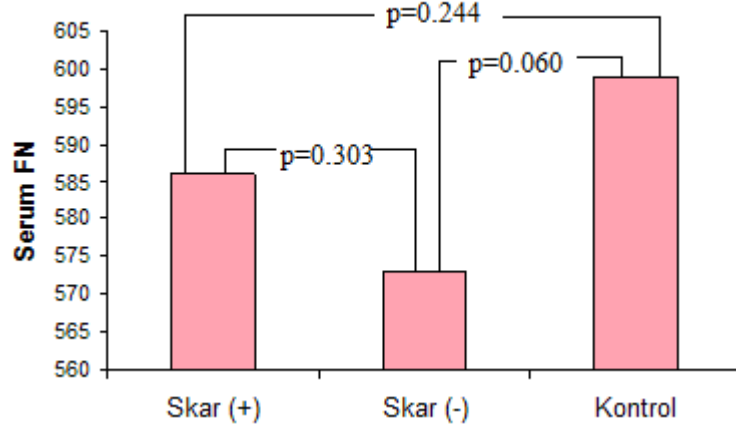
Şekil 4.10. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun hs-CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.



Şekil 4.11. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun idrar  $\beta$ 2-M değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

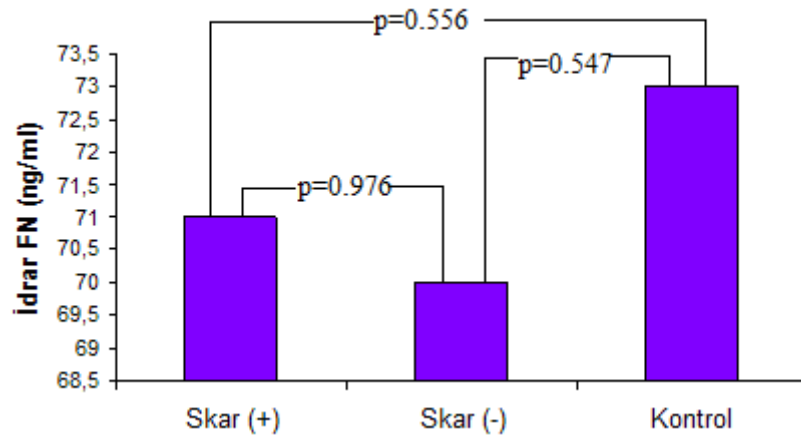


Serum FN değerleri; skar (+) hastalarda  $586 \pm 20 \mu\text{g/ml}$ , skar (-) hastalarda  $573.8 \pm 55.3 \mu\text{g/ml}$  ve kontrol grubunda  $599.5 \pm 36.6 \mu\text{g/ml}$  olup, serum FN değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun serum FN değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

İdrar FN değerleri; skar (+) hastalarda  $71.2 \pm 18.1 \text{ ng/ml}$ , skar (-) hastalarda  $70.4 \pm 19.8 \text{ ng/ml}$  ve kontrol grubunda  $73.4 \pm 21 \text{ ng/ml}$  olup, idrar FN değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun İdrar FN değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Tablo 4.7. İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin istatistiksel karşılaştırması.

|  | İYE               |                   | Kontrol           | p   |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|---|
|  | Skar (+)          | Skar (-)          |                   |   |
|  | Ortalama $\pm$ SD | Ortalama $\pm$ SD | Ortalama $\pm$ SD |   |
| <b>ESH (mm/st)</b>                         | 30.42 $\pm$ 14.5  | 16.86 $\pm$ 12.5  | 5.7 $\pm$ 3.7     | P <sup>1</sup> =0.008<br>P <sup>2</sup> =0.001<br>P <sup>3</sup> =0.001 |
| <b>CRP (mg/dl)</b>                         | 3.6 $\pm$ 5.2     | 1.03 $\pm$ 2.44   | 0.14 $\pm$ 0.6    | P <sup>1</sup> =0.001<br>P <sup>2</sup> =0.001<br>P <sup>3</sup> =0.001 |
| <b>Hs-CRP (mg/L)</b>                       | 18.8 $\pm$ 25     | 6.9 $\pm$ 19.1    | 0.2 $\pm$ 0.08    | P <sup>1</sup> =0.006<br>P <sup>2</sup> =0.001<br>P <sup>3</sup> =0.001 |
| <b>İdrar <math>\beta</math>2-M (ng/ml)</b> | 349 $\pm$ 128     | 152 $\pm$ 118     | 64 $\pm$ 32       | P <sup>1</sup> =0.001<br>P <sup>2</sup> =0.001<br>P <sup>3</sup> =0.001 |
| <b>Serum FN (<math>\mu</math>g/ml)</b>     | 586 $\pm$ 20      | 573.8 $\pm$ 55.3  | 599.5 $\pm$ 36.6  | P <sup>1</sup> = NS<br>P <sup>2</sup> = NS<br>P <sup>3</sup> = NS       |
| <b>İdrar FN (ng/ml)</b>                    | 71.2 $\pm$ 18     | 70.6 $\pm$ 19.8   | 73.4 $\pm$ 21     | P <sup>1</sup> = NS<br>P <sup>2</sup> = NS<br>P <sup>3</sup> = NS       |

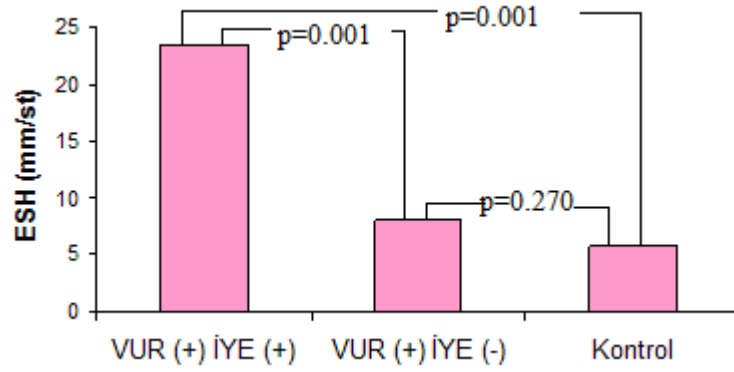
NS=Nonsignificant

P<sup>1</sup> skar (+) - skar (-)

P<sup>2</sup> skar (+) - kontrol

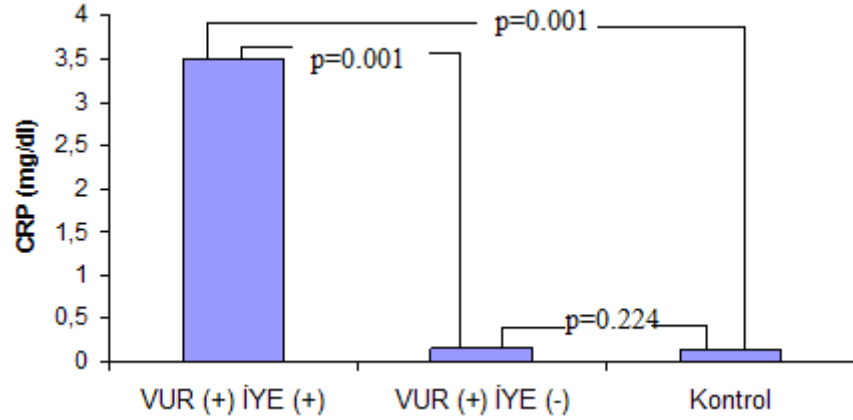
P<sup>3</sup> skar (-) - kontrol

Çalışmaya alınan VUR olan, İYE (+) - İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri incelendiğinde (Tablo4.9): VUR olan, İYE (+) hastaların ESH değeri (25.3  $\pm$  15.3 mm/st), İYE (-) hastaların ESH değeri (8.1  $\pm$  5.1 mm/st) ve kontrol grubunun ESH değerinden (5.7  $\pm$  3.7 mm/st) istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0.001, p=0.001). İYE (-) VUR (+) hastaların ESH değeri (8.1  $\pm$  5.1 mm/st) ile kontrol grubunun ESH değeri (5.7  $\pm$  3.7 mm/st) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0.270) (Şekil 4.14).



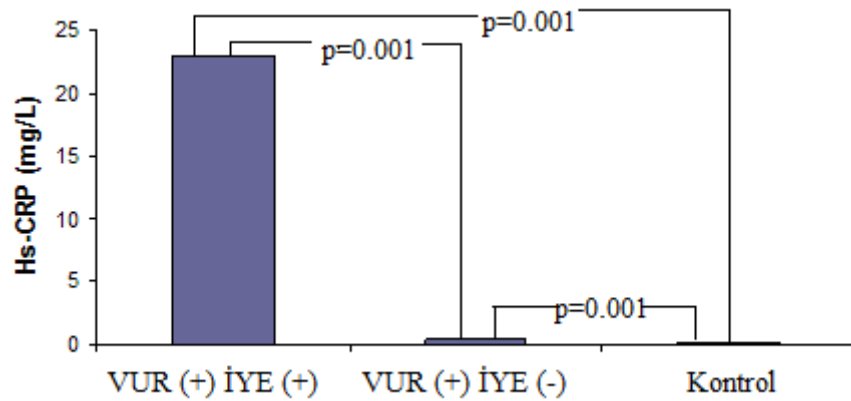
Şekil 4.14. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun ESH değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Hastaların CRP değerleri incelendiğinde (Tablo 4.8) (Şekil 4.15); VUR olan, İYE (+) hastaların CRP değeri ( $3.5 \pm 4.16$  mg/dl), İYE (-) hastaların CRP değeri ( $0.17 \pm 0.07$  mg/dl) ve kontrol grubunun CRP değerinden ( $0.14 \pm 0.6$  mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ). İYE (-) VUR (+) hastaların CRP değeri ( $0.17 \pm 0.07$  mg/dl) ile kontrol grubunun CRP değeri ( $0.14 \pm 0.6$  mg/dl) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.224$ ).



Şekil 4.15. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

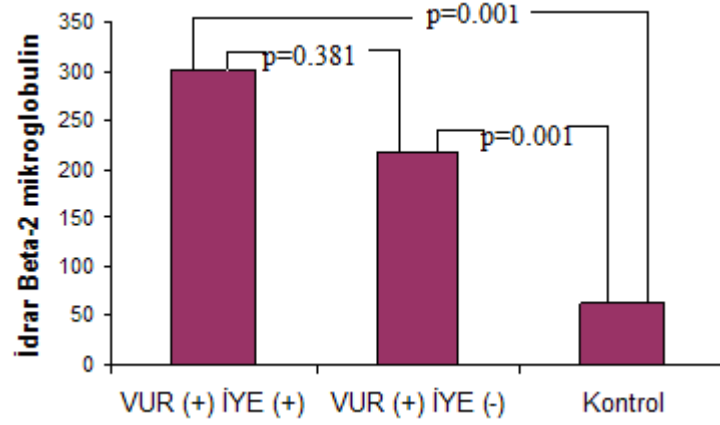
Çalışmaya alınan VUR (+) hastaların hs-CRP değerleri incelendiğinde (Tablo 4.8) (Şekil 4.16); İYE (+) hastaların hs-CRP değeri ( $23.1 \pm 31.9$  mg/L), İYE (-) hastaların hs-CRP değeri ( $0.37 \pm 0.17$  mg/L) ve kontrol grubunun hs-CRP değerinden ( $0.2 \pm 0.08$  mg/L) istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ). İYE (-) VUR (+) hastaların hs-CRP değeri ( $0.37 \pm 0.17$  mg/L), kontrol grubunun hs-CRP değerinden ( $0.2 \pm 0.08$  mg/L) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0.001$ )



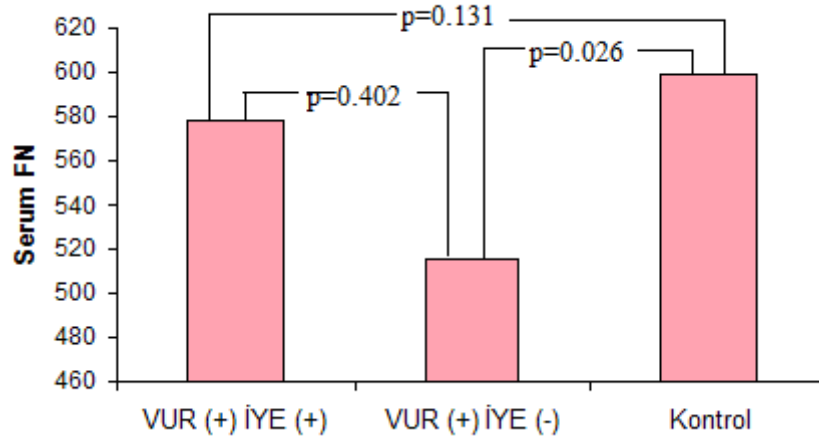
Şekil 4.16. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun hs-CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Hastaların idrar  $\beta$ 2-M değerleri incelendiğinde (Tablo 4.8) (Şekil 4.17); VUR olan, İYE (+) hastaların idrar  $\beta$ 2-M değeri ( $302 \pm 179$ ) ile İYE (-) hastaların idrar  $\beta$ 2-M değeri ( $218 \pm 147$  ng/ml) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.381$ ). VUR olan İYE (+) ve İYE (-) hastaların idrar  $\beta$ 2-M değerleri, kontrol grubunun idrar  $\beta$ 2-M değerinden ( $64 \pm 32$  ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ).

Serum FN değerleri incelendiğinde (Tablo 4.8) (Şekil 4.18); VUR olan, İYE (+) hastaların serum FN değeri ( $578 \pm 67.6$   $\mu$ g/ml) ile İYE (-) hastalar ( $515 \pm 156.5$   $\mu$ g/ml) ve kontrol grubu ( $599.5 \pm 36.6$   $\mu$ g/ml) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0.402$ ,  $p=0.131$ ). İYE (-) VUR (+) hastaların serum FN değeri ( $515 \pm 156$   $\mu$ g/ml), kontrol grubundan ( $599.5 \pm 37$   $\mu$ g/ml) istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p=0.026$ ).

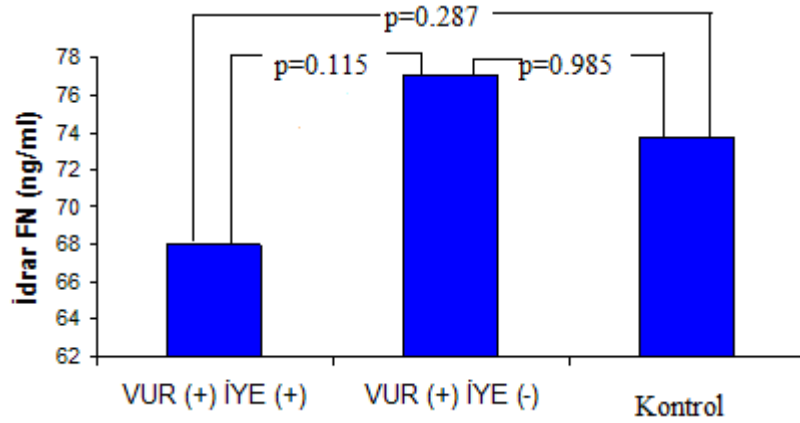


Şekil 4.17. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun idrar  $\beta$ 2-M değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.



Şekil 4.18. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun serum FN değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

İdrar FN ortalama değerleri (Tablo 4.9) (Şekil 4.19); İYE (+) VUR (+) hastalarda  $65.5 \pm 20.6$  ng/ml, İYE (-) VUR (+) hastalarda  $77 \pm 14.6$  ng/ml ve kontrol grubunda  $73.4 \pm 21$  ng/ml olup, grupların idrar FN değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).



Şekil 4.19. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun idrar FN değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

Tablo 4.9. VUR olan İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun labrotuvar parametrelerinin istatistiksel karşılaştırması.

|                           | VUR(+)        |               | Kontrol       | p   |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|---|
|                           | İYE (+)       | İYE (-)       |               |   |
|                           | Ortalama ± SD | Ortalama ± SD | Ortalama ± SD |   |
| <b>ESH (mm/st)</b>        | 25.3 ± 15.3   | 8.1 ± 5.1     | 5.7 ± 3.7     | P <sup>1</sup> =0.001<br>P <sup>2</sup> =0.001<br>P <sup>3</sup> = NS   |
| <b>CRP (mg/dl)</b>        | 3.5 ± 4.2     | 0.17 ± 0.07   | 0.14 ± 0.6    | P <sup>1</sup> =0.001<br>P <sup>2</sup> =0.001<br>P <sup>3</sup> = NS   |
| <b>Hs-CRP (mg/L)</b>      | 23.05 ± 32    | 0.37 ± 0.17   | 0.2 ± 0.08    | P <sup>1</sup> =0.001<br>P <sup>2</sup> =0.001<br>P <sup>3</sup> =0.001 |
| <b>İdrar β2-M (ng/ml)</b> | 302 ± 179     | 218 ± 147     | 64 ± 32       | P <sup>1</sup> = NS<br>p <sup>5</sup> =0.001<br>P <sup>3</sup> =0.001   |
| <b>Serum FN (µg/ml)</b>   | 578 ± 67.6    | 515 ± 156     | 599.5 ± 37    | P <sup>1</sup> = NS<br>P <sup>2</sup> = NS<br>P <sup>3</sup> =0.026     |
| <b>İdrar FN (ng/ml)</b>   | 66.3 ± 22     | 77 ± 14.6     | 73.4 ± 21     | P <sup>1</sup> = NS<br>P <sup>2</sup> = NS<br>P <sup>3</sup> = NS       |

NS=Nonsignificant

P<sup>1</sup> VUR (+) İYE (+) - VUR (+) İYE (-)

P<sup>2</sup> VUR (+) İYE (+) - Kontrol

P<sup>3</sup> VUR (+) İYE (-) - Kontrol

## 5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk yaş grubunda sık görülen hastalıklar arasındadır. Klinik bulguların değişkenliği, asemptomatik olguların fazlalığı nedeniyle tanı kolaylıkla konulamamaktadır. Bu nedenle özellikle sık tekrarlayan İYE kronik böbrek hasarına neden olabileceğinden önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İYE tedavisinde başarılı olabilmek için İYE erken tanımlanarak düzey tayini yapılmalı, üst düzey İYE olan çocuklar uzun süreli tedavi ve takip edilerek böbrek hasarının önlenmesine çalışılmalıdır (42, 43).

İdrar yolu enfeksiyonu belirtisiz seyredebileceğinden görülme sıklığı kesin olarak bilinmemekte ve bu sıklık yaş, cinsiyet ve ırka bağlı değişmektedir (34, 38, 42, 43). İYE görülme sıklığı yaşamın ilk yılında en yüksektir. İlk 3-6 ay erkeklerde, daha sonraki yaş dönemlerinde kız cinsiyette daha sık görülmektedir (16, 44). İYE'nin yaşam boyu görülme sıklığı kızlarda % 3.3-8.4, erkeklerde % 1.1-1.8 olup, kızlarda erkeklerden 3-5 kat fazladır (45). Çalışmamızda İYE olan hastaların % 80'i kız, % 20'si erkek olup, literatür bilgileri ile uyumludur. Kız çocuklarında İYE'nin daha sık olduğunu göstermektedir.

Vezikoüreteral reflü görülme sıklığı cinsiyete, yaşa bağlı değişiklik göstermektedir. VUR sıklığının özellikle ilk altı ay, erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (6, 93). VUR geç çocukluk dönemlerinde ise kızlarda daha sık gözlenmiştir. Altı aylıktan sonra reflü ve enfeksiyon birlikteliğinin kız/erkek oranı 10/1 olarak bulunmuştur (55). Çalışmamızda VUR olan hastaların % 72.2'si kız, % 16.8 erkekti.

İdrar yolu enfeksiyonunda klinik bulgular hastanın yaşı, daha önce geçirilen İYE varlığı, altta yatan anatomik anomalinin varlığına göre değişmekle birlikte oldukça geniş bir pencereye sahiptir. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemlerinde hayatı tehdit edebilecek ciddiyette septisemi ve sistemik enfeksiyon belirtileri görülürken, okul öncesi ve okul dönemi çocuklarında ise üriner sisteme yönelik belirtiler ön plana çıkmaktadır (1-4). Kanellopoulos ve ark. (141) çalışmasında en sık İYE belirtisini % 83 sıklıkla ateş yüksekliği olarak bildirmiş, bunu ishal (% 23), büyüme geriliği (% 15), kusma (% 11) takip etmiştir. Çalışmamızda İYE olan hastalarda en sık görülen yakınma ateş yüksekliği (% 42.8) olup, dizüri (% 36.4), karın ağrısı (% 30.3), pollaküri (% 28.6), kilo alamama (% 25), enüresiz (% 23.2),

kusma (% 21.4), huzursuzluk (% 21.4) ve yan ağrısı (% 14.2) diğer sık görülen yakınmalardı. Çalışmamızda 0-2 yaş grubunda kusma, huzursuzluk, ateş yüksekliği ve kilo alamama, 3-6 yaş grubunda ateş yüksekliği, karın ağrısı, disüri ve pollaküri, 7-16 yaş grubunda ise disüri, pollaküri ve karın ağrısının sıklıkla rastlanan yakınmalar olduğu saptandı (Tablo 4.3).

Çocuklarda İYE tekrarlama eğilimindedir ve böbrek yetersizliğine yol açan nedenler arasındaki önemi bilinmektedir. İYE özellikle tekrarlayıcı nitelikte ise, obstrüktif malformasyon ve VUR gibi anatomik bozukluklar varsa, böbrek yetmezliği gelişme riski bulunmaktadır (64). Çocuklarda İYE için en belirgin risk faktörü VUR'dur (90, 91). Çalışmamızda İYE olan hastalarda VUR (% 28.6 ) en sık rastlanan anomali olup, tek taraflı hipoplazi (%10.7), ektopik böbrek (% 3,6), tek taraflı renal agenezi (% 1.8), at nalı böbrek (% 1.8), UP darlık (% 1.8) ve nörojen mesane (% 1.8) diğer sık rastlanan malformasyonlardı. Bu bulgu literatür ile uyumlu olup, VUR'un İYE gelişmesinde ve tekrar etmesinde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

İdrar yolu enfeksiyonunda tüm yaş gruplarında en sık saptanan etken Gram (-) enterik bakterilerdir (38, 40, 46, 65, 66). Sastre ve ark. (65) çalışmalarında toplum kaynaklı İYE'lerde sıklık sırasına göre E. coli, Enterobacter spp., Klebsiella spp. ve Enterococcus spp. saptarken, hastane kökenli enfeksiyonlarda E. coli'yi Klebsiella spp. izlemiş, 3. sıklıkta Enterobacter spp. ve Pseudomonas spp. izole edilmiştir. Karimi ve ark. (101) yaptığı bir çalışmada, E. coli % 56.6, Klebsiella % 11.3, Proteus % 8.9, S. aerius % 1.2, Pseudomonas % 3.3, Enterococ % 3.1, Enterobacter % 2.3 ve Streptokok % 2 oranında bulunmuştur. Kural ve ark. (28) üriner sistem anomalisi olan ve olmayan hastalarda en sık izole edilen patojenleri E. coli, Klebsiella spp. ve Enterokok spp. olarak bildirmiş, aynı çalışmada Enterokok spp. anomalisi olan hastalarda, anomali olmayan hastalara göre daha sık saptanmıştır. Çalışmamızda İYE olan hastalardan en sık izole edilen bakteri E. coli (% 69.6) olup, bunu sırasıyla Klebsiella spp. (% 10.7), Enterokok spp. (% 7.1), Proteus spp. (% 7.1), koagülaz (-) stafilokok (KNS) (% 3.6) ve metisilin dirençli staphlococcus aureus (MRSA) (% 1.8) izlemektedir (Tablo 4.6).

Bazı çalışmalarda E. coli dışında üreme olanlarda, E. coli üreyenlere göre daha yüksek oranda üriner sistem anomalisi, tekrarlayan İYE ve daha küçük yaşta



enfeksiyon olduğu bildirilmiştir (46). Friedman ve ark. (68) 1 hafta ile 16 yaş arası çocuklarda yaptıkları bir çalışmada E. coli üreyen ve E. coli dışı mikroorganizma üreyen olarak hastaları ikiye ayırmış, bunlardan E. coli üreyen grupta % 5.6, E. coli dışı mikroorganizma üreyen grupta ise % 43.8 sıklıkta üriner sistem anomalisi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda idrar kültüründeki üremeler ilk İYE geçiren, tekrarlayan İYE geçiren, VUR (-) ve VUR (+) hastalara göre değerlendirildiğinde; hastaların idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve üreme yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Veziköüretal reflü, intrarenal reflü veya piyelotubular geri akım nedeniyle böbrek hasarına neden olmakta ve sonuçta böbrek dokusunda skar gelişimine yol açmaktadır (9). Genel olarak VUR olan çocukların % 40-50'sinde DMSA'da fokal parenkimal defekt veya skar tespit edilmiş olup, bazı çalışmalarda renal skar oranı % 72 gibi yüksek bildirilmiştir (90, 91, 134). Çalışmamızda ilk İYE geçiren hastaların 1'inde (% 5), tekrarlayan İYE geçiren VUR (-) hastaların 4'ünde (% 20), VUR (+) hastaların 7'sinde (% 43.7) ve İYE (-) VUR (+) hastaların 5'inde (% 31.2) renal skar saptandı. Bu bulgu literatür ile uyumlu olup, tekrarlayan İYE ve VUR'un renal skar oluşumunda önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Çocukluk yaş grubunda İYE düzeyini belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. İYE olan çocuklarda klinik bulgularla birlikte lökosit, ESH, CRP gibi basit laboratuvar incelemeleri enfeksiyonun düzeyi hakkında yönlendirici olabilir. Durmuş ve ark. (154) mesane yıkama yöntemi kullanarak üst düzey İYE tanısı konulan hastalarda, klinik bulgular ve lökositozun İYE düzey tayininde önemini belirtmiştir. Birçok çalışmada renal düzeyde İYE geçiren, DMSA incelemesinde skar saptanan hastaların ESH, CRP düzeylerinin, skar olmayan hastalardan yüksek olduğu bildirilmiştir (44, 52). Lee ve ark. (56) İYE olan VUR'lu hastalarda, İYE sonrasında renal skar gelişmesinin arttığını ve CRP düzeyinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Düşük konsantrasyonlardaki CRP düzeyini belirlemek için yüksek duyarlılıklı hs-CRP yöntemi geliştirilmiştir (11).

Çalışmamızda ESH, CRP düzeyleri, tüm İYE olan hastalarda, kontrol grubundan ve tekrarlayan İYE geçiren hastalarda, ilk İYE geçiren hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. İYE olan, DMSA incelemesinde skar saptanan hastaların ESH ve CRP düzeyleri, skar olmayan hastalar ve kontrol

grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu bulgular ESH, CRP yüksekliğinin enfeksiyon ile ilişkili olduğunu ve enfeksiyon geçirme sıklığı arttıkça daha da önemli değişiklikler olabileceğini göstermektedir. İYE (-) VUR (+) olan hastalar ile kontrol grubu arasında ise ESH ve CRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgu ESH ve CRP düzeylerinin, VUR ile ilişkili olmadığını, İYE sonucu renal skar varlığının belirlenmesinde yardımcı yöntem olarak kullanılabilmesini ve İYE düzey tayininde önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hs-CRP düzeyleri, tüm İYE olan hastalarda, kontrol grubundan ve tekrarlayan İYE geçiren hastalarda, ilk İYE geçiren hastalardan istatistiksel olarak yüksek bulundu. İYE olan skar saptanan hastaların hs-CRP düzeyleri de, skar olmayan hastalar ve kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksekti. Bu bulgular bize hs-CRP düzeyinin enfeksiyon ile ilişkili olduğunu, İYE ve özellikle üst düzey İYE tanısında ve de renal skar varlığının gösterilmesinde yardımcı yöntem olarak kullanılabilmesini düşündürdü. Hs-CRP düzeyleri, İYE (+) VUR (+) hastalarda İYE (-) VUR (+) hastalar ve kontrol grubundan, ayrıca İYE (-) VUR (+) hastalarda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu bulgu artmış hs-CRP'nin enfeksiyon göstergesi olduğunu, fakat enfeksiyon olmadan da VUR nedeniyle oluşan renal parankimal inflamasyonun belirlenmesinde kullanılabilmesini göstermektedir.

Tubuler disfonksiyon akut piyelonefritin önemli bir bulgusudur. Proksimal tubulus fonksiyonunun bozulması, normalde proksimal tubuler hücreler tarafından reabsorbe olan idrar  $\beta$ 2-M atılımında artışa neden olur. Schardjin ve ark. (126) idrar  $\beta$ 2-M ve idrar  $\beta$ 2-M/Cr konsantrasyonlarını, renal düzeyde İYE olan hastalarda, alt düzey İYE olan hastalardan yüksek bulmuşlardır. Kaminska ve ark. (13) tekrarlayan İYE olan hastalarda idrar  $\beta$ 2-M atılımının arttığını bildirmişler ve renal hasarın erken değerlendirilmesinde idrar  $\beta$ 2-M seviyesinin ölçülmesini önermişlerdir. Reflü nefropatisi ile ilişkili bozulmuş renal fonksiyonların erken teşhisinde idrar  $\beta$ 2-M düzeyi önemlidir. VUR ve renal skar varlığı ile idrar  $\beta$ 2-M düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (12-14, 108). Kösebalaban ve ark. (115) geçirilmiş İYE öyküsü olan hastalarda idrar  $\beta$ 2-M atılımını, renal skar olan hastalarda, skar olmayan hastalardan yüksek bildirmişlerdir.

Çalışmamızda idrar  $\beta$ 2-M düzeyi, tüm İYE olan hastalarda, kontrol grubundan ve tekrarlayan İYE geçiren hastalarda, ilk İYE geçiren hastalardan

istatistiksel olarak yüksek bulundu. İYE olan skar (+) hastalarda, skar (-) hastalar ve de kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti. Bu bulgular literatür ile uyumlu olup, idrar  $\beta$ 2-M düzeyinin İYE olan hastalarda tubuler disfonksiyona bağlı arttığını ve üst düzey İYE tanısında, renal skarın gösterilmesinde anlamlı olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında hs-CRP'den farklı olarak, VUR olan İYE (-) ve İYE (+) hastaların idrar  $\beta$ 2-M düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. VUR olan İYE (-) ve İYE (+) hastaların idrar  $\beta$ 2-M düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu bulgular idrar  $\beta$ 2-M düzeyinin İYE olmadan da VUR varlığı ile ilişkili olduğunu, tubulo interstiyel hasar olan VUR'lu hastaların erken belirlenmesinde kullanılabileceğini, reflü için önemli bir gösterge olduğunu göstermektedir.

Ekstrasellüler matriks bileşenlerinin, tip I, III, IV kollajen, laminin ve fibronektin seviyelerinin ölçülmesi böbrekte fibrosiz gelişimini değerlendirmek ve takip etmek için kullanılmıştır (17, 78). Histopatolojik tanı ile yakından ilişkili olarak glomerülopati tiplerinin çoğunda anlamlı fibronektin yüksekliği gösterilmiştir (17, 114). Pstrusinska ve ark.(155) serum ve idrar FN düzeyinin, kronik glomerulonefriti olan çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda özellikle ciddi glomerüler zedelenmesi olan, hızlı ilerleyen glomerulonefritli ve kronik nefritli çocuklarda idrar FN düzeyinin arttığı gösterilmiştir (156). Reflü nefropatisinde interstiyel doku ve renal glomerülde, kollajen I, III, IV, laminin ve fibronektin düzeylerinin artması interstiyel doku fibrozisi, tubuler disfonksiyon ve glomeruloskleroza neden olur (124, 142). Sabinska ve ark. (69) VUR olan hastalarda yaptıkları çalışmada VUR'lu hastaların serum FN düzeyini kontrol grubundan yüksek bulmuşlar ve idrar FN düzeyinde ağır ileri derece reflülü hastalarda arttığını bildirmişlerdir. Literatürde plazma FN düzeyinin, karaciğer hastalıkları, yanık ve travma sonrası, diyabetik retinopati, yaygın damar içi koagülopatisi, ağır enfeksiyonlar, sepsisli yenidoğanlarda ve yetersiz beslenen çocuklarda düştüğü bildirilmiştir (152). İYE ile birlikte VUR olan hastalarda serum ve idrar FN değerlendirmesini gösteren literatür çalışması yoktur.

Çalışmamızda tüm İYE olan hastaların serum FN düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük bulundu. İYE olan skar saptanan hastalar ile skar olmayan hastalar ve kontrol grubunun serum FN düzeyleri

arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Serum FN düzeyinin anlamlı düşmemesi bize İYE ve de renal skarın erken belirlenmesinde serum FN'nin tanı koydurucu olmadığını düşündürdü. İYE (-) VUR (+) hastaların serum FN düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. İYE (-) VUR (+) hastalarda serum FN düzeyinin düşük olmasının reflü nedeniyle oluşan inflamasyona bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda idrar FN düzeylerinin, tekrarlayan İYE geçiren, ilk İYE geçiren hastalar ve kontrol grubu arasında ve de İYE olan skar saptanan hastalar ile skar olmayan hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi. Ayrıca İYE (+) VUR (+) hastalar, İYE (-) VUR (+) hastalar ve kontrol grubunun idrar FN düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgular idrar FN düzeyinin, İYE ve VUR tanısında, renal skar gelişiminin belirlenmesinde anlamlı olmadığını, ancak ağır glomerüler zedelenme ile giden parankim harabiyetinde anlamlı olabileceğini, bu konuda başka araştırmalar planlanabileceğini düşündürdü.

Sonuç olarak, ESH, CRP, hs-CRP İYE tanısında önemli olup, İYE olmayan VUR olan hastalarda hs-CRP'nin kontrol grubundan yüksek bulunması, VUR varlığının gösterilmesinde hs-CRP'nin daha anlamlı olduğunu düşündürdü. İdrar  $\beta$ 2-M düzeyleri ise İYE'den çok reflü ve skardan etkilenmekte ve bu hastalarda ilk olarak değerlendirilmesi gereken bir laboratuvar incelemesi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmaya Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'na Haziran 2007-Haziran 2009 tarihleri arasında başvuran, ilk İYE olan VUR (-) 20 hasta, tekrarlayan İYE olan VUR (-) 20 hasta, VUR (+) 16 hasta, İYE (-) VUR (+) 16 hasta ve kontrol grubuna 16 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 88 çocuk alındı. Çalışmada İYE ve VUR olan çocuklarda ESH, CRP, hs-CRP, serum, idrar FN düzeyleri ve idrar  $\beta$ 2-M düzeyi incelenerek aradaki ilişkiyi araştırıldı.

1. İYE olan 56 hastanın 45'i (% 80) kız, 11'i ( % 20) erkek olup, kızların sayısı fazla bulundu. VUR olan 36 hastanın 26'sı (% 72.2) kız, 6'sı (% 16.8) erkek olup, kızlar fazlaydı.
2. İYE olan hastalarda en sık görülen yakınmalar, ateş yüksekliği (% 42.8), disüri (% 35.7), karın ağrısı (% 30.3) ve pollaküri (% 28.6) olarak belirlendi.
3. İYE olan hastalarda VUR (% 28.6 ) en sık rastlanan anomali olup, tek taraflı hipoplazi (% 10.7), ektopik böbrek, tek taraflı renal agenezi, at nalı böbrek, UP darlık ve nörojen mesane diğer sık rastlanan malformasyonlardı.
4. İYE olan hastalarda en sık izole edilen bakteri E. coli (% 69.6) olup, daha az sıklıkla Klebsiella spp. (%10.7), Enterokok spp. (%7.1), Proteus spp. (% 7.1), koagülaz (-) stafilokok (KNS) (% 3.6) ve metsilin dirençli staphlococcus aureus (MRSA) (% 1.8) izole edildi.
5. İlk İYE geçiren hastaların 1'inde (%5), tekrarlayan İYE geçiren, VUR (-) hastaların 4'ünde (%20), VUR (+) hastaların 7'sinde (%43.7) ve VUR olup İYE (-) hastaların 5'inde (%31.2) renal skar saptandı.
6. Tüm İYE olan hastaların ESH değeri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). Tekrarlayan İYE geçiren hastaların ESH değeri, ilk İYE geçiren hastalar ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ). İlk İYE geçiren hastaların ESH değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulundu. ( $p < 0.001$ ).

7. İYE olan, skar (+) hastaların ESH değeri, skar (-) hastalar ve kontrol grubundan yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Skar (-) hastaların ESH değeri kontrol grubundan yüksekti ( $p<0.001$ ).
8. VUR olan, İYE (+) hastaların ESH değeri, İYE (-) hastalar ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). İYE (-) VUR (+) hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
9. Tüm İYE olan hastaların CRP değeri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).Tekrarlayan İYE geçiren hastaların CRP değeri, ilk İYE geçiren hastalar ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). İlk İYE geçiren hastaların CRP değeri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.005$ ).
10. İYE olan, skar (+) hastaların CRP değeri, skar (-) hastalar ve kontrol grubundan yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Skar (-) hastaların CRP değeri kontrol grubundan yüksekti ( $p<0.001$ ).
11. VUR olan, İYE (+) hastaların CRP değeri, İYE (-) hastalar ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). İYE (-) VUR (+) hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
12. Tüm İYE olan hastaların hs-CRP değeri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).Tekrarlayan İYE geçiren hastaların hs-CRP değeri, İlk İYE geçiren ve kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). İlk İYE geçiren hastaların hs-CRP değeri, kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ).
13. İYE olan, skar (+) hastaların hs-CRP değeri, skar (-) hastalar ve kontrol grubundan yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Skar (-) hastaların hs-CRP değeri kontrol grubundan yüksekti ( $p<0.001$ ).

14. VUR olan, İYE (+) hastaların hs-CRP değeri, İYE (-) hastalar ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). İYE (-) VUR olan hastaların hs-CRP değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0.05$ ).
15. Tüm İYE olan hastaların idrar  $\beta 2$ -M değeri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).Tekrarlayan İYE geçiren hastaların idrar  $\beta 2$ -M değeri, ilk İYE geçiren hastalardan istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).
16. İYE olan, skar (+) hastaların değeri idrar  $\beta 2$ -M değeri, skar (-) hastalar ve kontrol grubundan yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Skar (-) hastaların idrar  $\beta 2$ -M değeri kontrol grubundan yüksekti ( $p<0.001$ ).
17. VUR olan, İYE (+) hastaların idrar  $\beta 2$ -M değeri ile İYE (-) hastaların idrar  $\beta 2$ -M değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). VUR olan İYE (+) ve İYE (-) hastaların idrar  $\beta 2$ -M değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ).
18. Tüm İYE olan hastalar, tekrarlayan İYE geçiren, ilk İYE geçiren, hastalar ve kontrol grubunun serum FN değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). İYE olan skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun serum FN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).
19. VUR olan, İYE (+) hastaların serum FN değeri ile İYE (-) hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). VUR olan İYE (-) hastaların serum FN değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ).
20. Tüm İYE olan hastalar, tekrarlayan İYE geçiren, ilk İYE geçiren, hastalar ve kontrol grubunun idrar FN değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Skar (+), skar (-) hastalar ve kontrol grubunun idrar FN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $p>0.05$ ).
21. VUR olan, İYE (+), İYE (-) hastalar ve kontrol grubunun idrar FN değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) *Pediatric Nephrology*, 5<sup>th</sup> 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*, 2<sup>th</sup> edition, New York, Oxford University Press. 1998; 1261-1275.
3. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds) *Clinical Pediatric Nephrology*, 2<sup>th</sup> 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*, 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1996; 1597-1654.
5. Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004; 43:619–625.
6. Howard RG, Roebuck DJ, Yeung AU et al. Vesicoureteral reflux and renal scarring in Chinese children. *British J Rad*. 2001; 74:331-334.
7. Schiager TA, Hendley OJ, Bell AL, Whittam TS. Clonal diversity of *Escherichia coli* colonizing stools and urinary tract of young girls. *Infect Immun*. 2002; 70:1225-1229.
8. Ardissino G, Avolio L, Dacco V, et al. Long-term outcome of VUR associated chronic renal failure in children. Data from the ItalKid Project. *J Urol*. 2004; 172:305-401.
9. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds) *Pediatric Nephrology* 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2004; 1027-1048.



10. Bauer R, Barry A. Kogan, MD. New Developments in the Diagnosis and Management of Pediatric UTIs. *Urol Clin N Am.* 2008; 35:47–58.
11. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem.* 2000; 46:461-468.
12. Chiou YY., Chio NT, Chen MJ, Cheng HL: Role of beta-2 microglobulinuria in pediatric febrile urinary tract infection. *Acta Pediatr Tw.* 2001; 42:84-89.
13. Kamińska A, Jung A, Olszewski S, Muszyńska J, Dadas E: Beta-2 microglobulinuria in children with vesico-ureteral reflux and recurrent urinary tract infections. *Pol Merkur Lekarski.* 2000; 8:240-241.
14. Salvaggio E, Menonna NM, Ricci R, Ferrara P, Nardini F: Beta 2 microglobulin in the diagnosis of reflux nephropathy in childhood. *Pediatr Med Chir.* 1988; 10:83-88.
15. 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*, 2<sup>th</sup> edition, New York, Oxford University Press. 1998; 1213-1230.
16. Stull TL, LiPuma JJ. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *Med Clin N Am.* 1991; 75:287-297.
17. Kilis-Pstrusinka K, Wikiera-Magott I, Zwolinska D, Kopec W, Rzeszutko M. Analysis of collagen IV and fibronectin in blood and urine in evaluation of nephrotic fibrosis in children with chronic glomerulonephritis. *Med Sci Monit.* 2002; 8:713-719.
18. Schiager TA, Hendley OJ, Bell AL, Whittam TS, Clonal diversity of *Escherichia coli* colonizing stools and urinary tract of young girls. *Infect Immun.* 2002; 70:1225-1229.
19. Buyan N. Veziko üreteral reflü ve tedavisi. *Güncel Pediatri.* 2008; 6:86-90,

20. Benson M, Jodal U, Agace W, Hellstrom M, Marild S, Rosberg S, Sjoström M, Wettergren B, Jonsson S, Svanborg C Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 1996; 174:1080-1084.
21. Batirel A, Gençer S, Özer S, Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein ( CRP) ve serum amiloid A (SAA).*Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.* 2003; 220-224.
22. Klumpp DJ, Weiser AC, Sengupta S, Forrestal SG, Batler RA, Schaeffer Uropathogenic *Escherichia coli* potentiates type 1 pilus-induced apoptosis by suppressing NF-kappaB. *Infect Immun.* 2001; 69:6689–6695.
23. Backhed F, Alsen B, Roche N, angstram J, von Euler A, Breimer ME, Westerlund-Wikstram B, Teneberg S, Richter- Dahlfors A Identification of target tissue glycosphingolipid receptors for uropathogenic, F1C-fimbriated *Escherichia coli* and its role in mucosal inflammation. *J Biol Chem.* 2002; 277:18198–18205.
24. DeMan P, van Kooten C, Aarden L, Engberg I, Linder H, Svanborg Eden C. Interleukin 6 induced at mucosal surfaces by gram-negative bacterial infection. *Infect Immun.* 1997; 57:3383–3388.
25. Traylor LA, Mayeux PR. Nitric oxide generation mediates lipid A-induced oxidant injury in renal proximal tubules. *Arch Biochem Biophys.* 1997; 338:129-135.
26. Elder JS. Vesicoureteral reflux. In:Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF.(eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, PA: Saunders& Elsevier. 2007;2228-2234.
27. Huang FY, Tsai TC. Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9:715-717.
28. Yıldız B, Kural N, Durmaz G, Yarar C, Ak İ, Akcar N. Antibiotic resistance in children with complicated urinary tract infection. *Saudi Med J.* 2007; 28:1850-4.
29. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res.* 1975; 3:105-109.

30. Kincaid-Smith P. Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 1975; 4:81-83.
31. Kincaid-Smith PS. Diffuse parenchymal lesions in reflux nephropathy and the possibility of making a renal biopsy diagnosis in reflux nephropathy. *Contrib Nephrol.* 1984;39:111-115
32. Chon C, Lai F, Shortliffe LM, Pediatric urinary tract infections, *Pediatr Clin N Am* 2001;48:1443.
33. Stunell H, Buckley O, Feeney J, et al. Imaging of acute pyelonephritis in the adult. *Eur Radiol.* 2007;17:1820–1828.
34. Stamm WE, Norrby R. Urinary tract infections:disease panorama and challenges. *J Infect Dis Suppl.* 2001; 39:183-186.
35. Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:937-47.
36. Bagga A. Urinary tract infections:evaluation and treatment. *Indian J. Pediatr.* 2001; 68:40-45.
37. Canning DA, high-pressure bladder. An underlying factor mediating renal damage in the absence of reflux? *J Urol.* 2003;169:1602.
38. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microb Reviews.* 2005; 18:417-422.
39. Pylkkanen J, Vilska J, Koskimies O. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand* 1981;70: 879-883.
40. Freedman AL. Urologic diseases in North America Project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol.*2005;173:949-954.
41. Hill J, Kalkanici O, McMurry JL, et al. Hydrodynamic surface interactions enable *Escherichia coli* to seek efficient routes to swim upstream. *Phys Rev Lett.* 2007;98.
42. Shaikh N, MD. Prevalence of urinary tract infection in childhood a meta-analysis. *Pediatr Infectious Disease J.*2008; 27:.

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. 2006;22: 485-487.
44. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G, Cussino P, Noello C, Sernia O, Spada A, Camuzzini G. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16:733-738.
45. Reddy PP, Redman JF. The management of childhood urinary tract infections. *J Ark Med Soc.* 2002; 99:156-158.
46. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I et al. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:1131-1137.
47. Ismaili K, Avvi F.E, Piepsz A. Vesicoureteric reflux in children. EAU-EBU UPDATE SERIES. 2006, 129-140.
48. Wiswell TE, the prepuce, urinary tract infections and the consequences, *Pediatrics* 2000;105:860-862.
49. Marc Cendron Reflux nephropathy. *Journal of Pediatric Urology.* 2008; 4:414-421.
50. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol.* 1992;148:1726-1732.
51. Canadian Paediatric Society. Neonatal circumcision revisited. Fetus and newborn Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ.* 1996;15:769-780.
52. Garin E, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1002–1006.
53. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2008.

54. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC, Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatal detected hydronephrosis and other anomalies. *Radiology*. 1993; 187:157.
55. Lama G, Russo M, De Rosa E, et al: Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol*. 2000; 15:205-210.
56. Lee H.J, Son H.C, Lee S.M, Park S.Y. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21:1281-1284.
57. Arena F, Romeo C, Cruccetti A, et al: Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir*. 2001; 23:31-34.
58. Yalçınkaya F.F., Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonları ve vezikoureteral reflü. *Türkiye Klinikleri Pediatri Bilimleri*. 2008;4:42-49.
59. Sweeney B, Cascio S, Velayudham M, Puri P. Reflux nephropathy in infancy: a comparison of infants presenting with and without urinary tract infection *J Urol*. 2001; 166:648–650.
60. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology*. 2003; 61:1238–1243.
61. Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics*. 2000; 105:800-4.
62. Elder JS: Vesicoureteral reflux. American Urological Association. 2002.
63. Silver RI: High-Grade VUR in the Neonate: Surveillance and Surgical Management. 2001; 24:3.
64. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20:1043–1053.
65. Sastre JBL, Aparicio AR, Cotallo Coto GD et al. Urinary tract infection in the newborn clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22:1735-1741.
66. Gökçe İ, Alpay H, Bıyıklı N et al. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21:1327-1328.

67. Friedman S, Reif S, Assia A, Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-E coli urinary tract infections. *Arch Dis Child*. 2006; 91:845-846.
68. Kural N, Saatçi Ü, Malnütrisyonunda İdrar Yolu Enfeksiyonunun İmmüno Floresan Yöntemle Araştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1983; 26:269.
69. Tamkun JW, Hynes RO. Plasma fibronectin is synthesized and secreted by hepatocytes. *J Biol Chem*. 1983; 258:4641-4647.
70. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis*. 2003; 22:438-442.
71. Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA. MR urography evaluation of obstructive uropathy. *Pediatr Radiol* 2008; 38:49-69.
72. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J*. 1989; 299:703-706.
73. Arant BS. Vesicoureteric reflux and evidence –based management. *Pediatr*. 2001; 139: 620-631.
74. Gurgoze M, Akarsu S, Yılmaz E, et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2005; 1445-1448.
75. Christensen AM, Shaw K. Urinary tract infection in childhood. In: Kaplan BS, Meyers KEC, eds. *Pediatric Nephrology and urology, The requisites in Pediatrics*, Philadelphia: Elsevier Mosby. 2004; 317-325.
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*. 2000; 192:881-890.
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*. 2000; 165:5287-5294.

78. Akekseevskikh IuG, Bobkova VP, Razdol'kina T1 et al. Fibronectin levels in blood, urine and kidney in children with kidney disease. *Arkh Patol.* 1993; 55:33-36.
79. Chevalier RC, Roth JA . Urinary tract disease.. In Avner ED, Harmon WE and Niaudet P. 5th ed. *Pediatric Nephrology.*Lippincott Williams & Wilkins Co., Philadelphia. 2004; 1049-1069.
80. Takazakura R, Johnin K, Furukawa A, et al. Magnetic resonance voiding cystourethrography for vesicoureteral reflux. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 25:170-174.
81. Alon US, Srivastava T. Urolithiasis. In:Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds) *Clinical Pediatric Nephrology* 2<sup>th</sup> 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.* 1999; 55:1486-1490.
83. Bacius V, Verrier-Jones K. Urinary tract infection. In: Cochat P(ed). *European Society for Pediatric Nephrology Handbook.* Medcom, Lyon. 2002; 153 -157.
84. Williams G, Lee A, Craig J. Antibiotics for prevention of urinary tract infection in childre: a systemic review of randomised controlled trials. *J Pediatr.* 2001; 138:868-874.
85. Kuczynska R, Czerwionka-Szaflraska M. Incidence of vesicouretral 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 Vesicouretral reflux:testing replication of linkage in seven new multigenerational kindreds. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:1781-1787.
87. Farnham SB, Adams MC, Brock JW, Pope JC. Pediatric urological causes of hypertension. *J Urol.* 2005;173:697-704.

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.* 2007; 22:1129-1133.
89. Shortliffe LMD. Urinary Tract infections in infants and children. *Campell's Urology 8th Edition.* Philadelphia, USA (eds) Walsh PC, Retik EB, Vaughan ED, Wein AJ, Saaunders and Co. 2002; 1846-1884.
90. Samir IS, Mohammed MT, Fahed HA. Renal scarring and vezicoureteric reflux in childhood urinary tract infection *MEJFM.* 2007; 5:20-21.
91. Polito C, Francesco R, Signoriello G. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:521-526.
92. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, et al. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10e41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:727-736.
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.* 2006; 13:1393-1397.
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.* 2007; 33:204-212.
95. Bratslavsky G, Feustel PJ, Aslan AR, Koagn BA. Recurrence risk in infants with urinary tract infections and a negative radiographic evaluation. *J Urol.* 2004; 172:1610-1613.
96. Goonasekera CD, Shah V, Wade AM, et al. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet.* 1996; 347:640-643.
97. Jodal U, Linberg U, Lincoln K. Level diagnosis of symptomatic urinary tract infections in childhood. *Acta Paedtr Scand.* 1975; 64:201-208.
98. Chon CH, Lai FC, Shortlife LMD. Pedatric urinary tract infections. *Pediatric Clin. North. Am.* 2001; 48:1441- 1449.



99. Hellestein S, Duggan E, Welchert E. Serum C-reaktive protein and the site of urinary tract infections. *J pediatr.* 1982; 100:21.
100. Kohler J, Tencer J, Thysell H, et al. VUR diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:2580-2587.
101. Sharifian M, Karimi A, Tabatabaei S.R, and Anvarpur N.S. Microbial Sensivity Pattern in Urinary Tract Infections in Children: A Single Center of 1, 177 Urine Cultures *Jpn. J. Infect. Dis.*2006; 59:380- 382.
102. The North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS Annual Report. 2006.
103. Nammalwar BR, VM, Sankar J, et al. Evaluation of the use of DMSA in culture positive UTI and culture negative acute pyelonephritis. *Indian Pediatr.* 2005; 42:691-696.
104. Linshaw M. Aseptomatik bakteriuria and vesicoüreteral reflüx in children. *Kidney.* 1996; 50:312-329.
105. Shaikh N, H A. Clinical features and diagnosis of urinary tract infections in children. In: *Up To Date.* 2007.
106. Tullus K, Fituri O, Linne T et al. Urine interleukin-6 aand interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and at 1-year follow-up. *Pediatr Radiol.* 1994; 24:513-515.
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.* 2004;10:593-597.
108. Mir S, Aydınok Y, Kabasakal C et al. Vezikoüreteral reflü olgularınında renal skarın değerlendirilmesinde beta-2 mikroglobulin. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi.* 1992; 2:112-116.
109. Pupek-Musialik D. Usefulness of beta-2-mikroglobulin determination in the differential diagnosis of infections in the upper and lower parts of the urinary tract. *Wiad Lek.* 1990; 43:183-187.

110. Schardjin G, Statius van Eps LW, Swaak AJ, Kager JC. Urinary beta-2 microglobulin in upper and lower urinary tract infections. *Lancet*. 1979; 14:805-807.
111. Yorulmaz F, Yorulmaz S, Gökaya J. Klinik Tıpta Beta-2 Mikroglobulinin Rolü Nedir? *Türkiye Klinikleri*. 1990;10:25-29.
112. Berggard B, Björck L, Cgen R, Logdberg L. B-2 Microglobulin. *Scand J Clin*. 1980; 40:13-25.
113. Donoso G, Lobo G, Arnell F, Arteaga MP, Hevia P, Rosati P, Lagos E, Wolff C, Perez A, Jimenez C . Tc 99m DMSA scintigraphy in children with a first episode of acute pyelonephritis: correlation with laboratory tests, echography and the presence of vesico-ureteral reflux. *Rev Med Chil*. 2004; 32:58–64.
114. Dixon A. J, Burns J, Dunnill M.S, McGee j, Distribution of fibronectin in normal and diseased human kidneys. *J.Clin. Pathol*. 1980; 33:1021-1028.
115. Kösebalaban Ş, Ayyıldız A, Ayyıldız S, Huri E. Vezikoüreteral reflüde (VUR) böbrek parankimal hasar göstergesi olarak idrarada N-Asetil B-D-Glukozaminidaz (NAG ) Seviyeleri. *Türk Üroloji Dergisi*. 2004; 30:187-193.
116. 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*. 2003; 348:195-202.
117. Marks S, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 9-17.
118. Constantinos JS, Ekaterini S. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22:937-947.
119. Rachmiel M, Aladjem M, Starinsky R, Strauss S, Villa Y, Goldaman M. Symptomatic urinary tract infections following voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20:1449-1452.
120. Unver T, Alpay H, Karaaslan NB et al.. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. *Pediatr Int*. 2006; 48:287-291.

121. Polito C, Rambaldi PF, Mana AL et al. Enhanced detection of vesicoureteric reflux with isotopic cystography. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:827-830.
122. Wu CY, Chiu PC, Sieh H: Childhood UTI: A Clinical Analysis Of 597 Cases. *Acta Pediatrics Taiwan.* 2004; 45:313- 314.
123. 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.* 2004; 49:76-80.
124. Sabasińska A, Zoch-Zwierz W, Wasilewska A, Porowski T. Serum and urine fibronectin levels in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1173-1179.
125. Schardijn G, Stadius Van Eps L, Pauw W, et al. Comparison of reliability of tests to distinguish upper from lower urinary tract infection. *Br Med J.* 1984; 289:284-287.
126. Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with Technetium 99m- dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11:108-120.
127. Portman RJ, Kissabe JM, Robson AM. Use of beta 2 microglobulin to diagnose tubulo- interstitial renal lesions in children. *Kidney Int.* 1986; 30:91-98.
128. Schardijn GH, Stadius van Eps LW. Beta 2 microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int.* 1987; 32:635-41.
129. Assadi FK: Urinary beta 2-microglobulin as a marker for vesicoureteral reflux.. *Pediatr Nephrol.* 1996; 10:642-464.
130. Rose de Bruyn , "Pediatric Ultrasound: How, Why and When. 2007. p. 55.
131. Ko Y-C, Mukaida N, Ishiyama S, Tokue A, Kawai T, Matsushima K, Kasahara T. Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infect Immun.* 1993; 61:1307–1314.
132. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-years results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study In Children. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:785-792.

133. Hanson S, Jodal ULF. Urinary tract infection In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 4th ed. Lippincott Williams-Wilkins, Baltimore. 1999; 835-850.
134. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring and vesicoureteral reflux. Result fo a coordinated research Project. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19:1122-1126.
135. Hang L, Frendeus B, Godaly G, Svanborg C. Interleukin-8 receptor knockout mice have subepithelial neutrophil entrapment and renal scarring following acute pyelonephritis. *J Infect Dis*. 2000; 182:1738–1748.
136. Bhatia BD, Basu S. Newer diagnostic tests for bacterial diseases. *Indian J Pediatr*. 2007; 74:673-677.
137. Mir S, Kabasakal C, Sönmez F, Cura A, Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında ilk tedavi seçeneği ne olmalıdır. *Nefroloji Diyaliz Transplan Dergisi*. 1997; 4:149-153.
138. Jacobson SH, Hansson S, Jakobson B, Vesico-ureteric reflux: occurrence and longterm risks. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1999;431:22-30.
139. Bailey R. Vesicoureteric reflux in healthy infants and children. In: Hodson J, Kincaid-Smith P, editors. *Reflux nephropathy*. New York: Mason Publishing. 1997; 56–61.
140. Ruth Lim1. Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection: Evolving Practices and Current Controversies in Pediatric Imaging *AJR*. 2009; 192:1197–1208.
141. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21:1131-1137.
142. Yoshioka K, Takemura T, Matsubara K, Miyamoto H, Akano N, Maki S. Immunohistochemical studies of reflux nephropathy. The role of extracellular matrix, membrane attack complex, and immune cells in glomerular sclerosis. *Am J Pathol*. 1987;129:223–231.

143. Baker R, Maxted W, Maylath J, et al. Relation of age, sex and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol.* 1966; 95:27-32.
144. Ataei N, Madani A, Esfahani ST, et al. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:1127–1131.
145. Carpender CB: The major histocompatibility gene complex In: Harrison's principles of Internal medicine , Ed: Braunwaid E. Mc Graw-Hill Book Co. New York. 1987; 11:337-342.
146. Jantusch BA, Criss VR, O'Donnel R. Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *J Pediatr.* 1994;124:863-868.
147. Svanborg C, Godaly G. Bakterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am:* 1997;11:513-599.
148. Krasinski KM. Urinary tract infections. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ. *Krugman's Infectious Diseases of Children.* St Louis Missouri: Mosby Year Book Inc. 1998:605-619.
149. Roberts JA. Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkeys. *J Urol.* 1992; 148:1721–1725.
150. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-years result of randomized treatment of children with sever vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:785-792.
151. Carsons SE. *Fibronectin in Health and Disease.* Florida: CRC Pres, Inc. 1989.
152. Demirer S, Marakoğlu I. Peridontolojide fibronektinin önemi ve kullanımı. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fak. Dergisi.* 2001; 4:1.
153. Kosmehl H, Berndt A, Katenkamp D. Moleküler variants of fibronectin and laminin: structure, physiological occurrence and histopathological aspects. *Virchows Arch.* 1996; 429:311-322.

154. Durmuş S, Kural N, Akğün Y, Koçak A. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında enfeksiyon düzeyinin araştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 1989; 32:265-270.
155. Pstrisinska K, Magott I, Zwolinska D, Kopec W, Rzeszutko M, Analysis of collağen IV and fibronectin in blood and urine in evaluation of nephrotic fibrosis in children with chronic glomerulonephritis. Med Sci Moint. (2002); 8; 713-719.
156. Kozlovskaiia LV, Bobkova IN, Varshavskii VA, Proskurneva EP, Miroshnichenko NG, Urinary fibronectin as an indicator of kidney fibrosis in nephritis. Ter Arkh. 1999 71; 34-38.