

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PİYELONEFRİT TANISINDA İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda GÖREN KETENCİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN

ZONGULDAK

2012

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT PİYELONEFRİT TANISINDA İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda GÖREN KETENCİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN**

ZONGULDAK

2012

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Akut Piyelonefrit Tanısında İnflamatuvar Belirteçler

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Funda GÖREN KETENCİ

Tez Savunma Tarihi: 21/06/2012

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. İ. Etem PIŞKİN

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖZÇETİN
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ
Üye

Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem PIŞKİN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Nazmiye YÜKSEK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARACI
Üye

UYGUNDUR
20/09/2012

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman teorik ve pratik bilgi ile deneyimlerini bizlerle paylaşan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyesi ve tez danışmanım değerli hocam Yrd.Doç.Dr. İ.Etem Pişkin'e;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Özçetin'e ve değerli hocalarım Doç. Dr. Gonca Üstündağ, Doç. Dr.Cumhur Aydemir, Yrd. Doç. Dr. Mutlu Yüksek, Yrd. Doç. Dr. Nazmiye Yüksek, Yrd. Doç. Dr.Berna Çevik, Yrd. Doç. Dr. Ebru Kutsal, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Karacı'ya;

Tezimin laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan İmmunoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. İshak Özel Tekin, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. A. Görkem Mungan, üstün özverilerinden dolayı İmmunoloji ve Biyokimya Laboratuvarı çalışanları'na;

Tez çalışmamda değerli katkılarını benden esirgemeyen Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Mehmet Çabuk, Nükleer Tıp Anabilim Dalı asistan, hemşire ve teknisyenleri'ne;

Tez çalışmama sağladığı katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu ve öğretim görevlisi M. Çağatay Büyükuysal'a;

Projemize destek veren Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na;

Katkılarından dolayı Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Yrd.Doç.Dr. Bekir Hakan Bakkal ve Radyasyon Güvenliği Komitesi'ne ;

Eğitimim süresince dostluk ve arkadaşlıklarını benden esirgemeyen başta Uzm.Dr. Hande Nur Karavar, Uzm.Dr. Nilgün Öztaş, Uzm.Dr. Arzu Kutlu, Arş.Gör.Dr. Sevinç Garip ve tez çalışmalarımda desteklerini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan tüm hemşire ve personele teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince acıyı tatlıyı birlikte paylaştığım, beni hiç yalnız bırakmayan, sevgi, anlayış ve desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşim, can yoldaşım İsmail Ketenci'ye ve en zor günlerimde bana hep yaşama sevinci veren, hayatımın anlamı oğlum Ahmet Ketenci'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Nefes almaya başladığım ilk andan itibaren maddi ve manevi her türlü destekleri ile hep yanımda olan ve sonsuza kadar yanımda olacaklarını bildiğim canım annem, canım babam ve canım kardeşime sonsuz teşekkürler.....

Dr. Funda GÖREN KETENCİ

ÖZET

Gören Ketenci F., Akut piyelonefrit tanısında inflamatuvar belirteçler, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2012

Üriner sistem enfeksiyonları böbrek parankimini tutarak akut piyelonefrit tablosuna yol açabileceği gibi, alt üriner sistemi tutarak akut sistit ve üretrit şeklinde de seyredebilir. Akut piyelonefrit geçiren böbrekte kalıcı hasar oluşma riski vardır ve bu durum daha sonraki dönemlerde böbrek fonksiyonlarında bozulma, kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyona yol açabilir. Akut piyelonefrit ve alt üriner sistem enfeksiyonlarının özellikle çocukluk yaş grubunda ayırımı gerek klinik bulgular gerekse de sık olarak kullanılan tanısal testlerle tam olarak yapılamamaktadır. Bu çalışmada akut piyelonefrit ile alt üriner sistem enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında inflamatuvar belirteçlerden beyaz küre, nötrofil sayısı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), prokalsitonin (PCT), serum interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8)'in kullanılabilirliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (BEÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ateş şikayeti ile başvurup, idrar kültüründe üremesi saptanarak üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulan 3 ay ile 16 yaş arasında toplam 51 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan antibiyotik tedavisi öncesi CRP, beyaz küre, nötrofil sayısı, ESR, IL-6, IL-8 ve PCT çalışılmak üzere kan alındı. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı konularak ilk yedi gün içinde dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi çekilen hastalar renal parankimal tutulumlarına göre 23'ü akut piyelonefrit, 28'i alt üriner sistem enfeksiyonu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sistemik inflamatuvar belirteçlerden nötrofil sayısı ($p=0,014$), CRP ($p<0,001$) ve ESR ($p=0,006$) akut piyelonefrit grubunda alt üriner sistem enfeksiyonu grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. IL-6, IL-8 ve PCT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. CRP için eşik değeri 10 mg/l alındığında duyarlılığı % 100 iken, özgüllüğü % 60,7 idi. Eritrosit sedimentasyon hızı için eşik değeri 20 mm/sa alındığında duyarlılığı % 86,9 iken, özgüllüğü % 46,4 idi. Mutlak nötrofil sayısı için eşik değeri % 70 olarak alındığında duyarlılığı % 39,1, özgüllüğü % 78,5 olarak bulundu. Akut piyelonefrit tanısında altın standart olarak kabul edilen DMSA tetkikinin, her merkezde bulunamaması, hastaların radyasyona

maruz kalması ve akut parankimal hasar ile eski skar ayrımının net olarak yapılamaması göz önünde bulundurulduğunda akut piyelonefrit ile sistit ayırıcı tanısında daha düşük maliyette ve daha kolay ulaşılabilir tetkikler olan nötrofil sayısı, CRP ve ESR ölçümlerinin kullanışlı birer inflamatuvar belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle CRP'nin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle akut piyelonefrit ile alt üriner sistem enfeksiyonu ayırıcı tanısında kullanılabilmesi düşünülmektedir. Bununla beraber sonuçlarımızı doğrulamak için daha fazla kişide yapılmış ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Piyelonefrit, inflamatuvar belirteçler, prokalsitonin, IL-6, CRP, ateş

ABSTRACT

Goren Ketenci F., Inflammatory markers for prediction of acute pyelonephritis, Zonguldak Bulent Ecevit University School of Medicine, Department of Pediatrics Thesis, Zonguldak, 2012.

Urinary tract infections can cause acute pyelonephritis by affecting renal parenchym and also can lead to acute cystitis and urethritis by affecting lower urinary tract. Kidney with acute pyelonephritis has a risk of permanent damage and this situation can lead deterioration of renal function, chronic renal failure and hypertension in later times. Distinction of acute pyelonephritis and lower urinary tract infections especially childhood age group is not able to be done exactly either clinical findings or often used diagnostic parameters. In this study, we aimed to determine the availability of inflammatory markers such as leukocyte counts, neutrophil counts, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), procalcitonin (PCT), blood serum interleukin 6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) at differential diagnosis of acute pyelonephritis and lower urinary tract infections. Totally 51 patients who are diagnosed as urinary tract infection in urine cultures, are between 3 months and at the age of 16, consult with the complaints of fever to Child Emergency Department and Child Health&Disease Polyclinic of Medical Faculty of Zonguldak Bulent Ecevit University (BEU), are included in this study for this purpose. Before initiation of antibiotic treatment, blood samples was collected for CRP, leukocyte counts, neutrophil counts, ESR, IL-6, IL-8 and PCT levels. The patients who have dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy within the first 7 days, are diagnosed as urinary tract infection, were divided into two groups: According to renal parenchymal involvement, 23 of them were diagnosed as having an acute pyelonephritis, 28 patients were diagnosed as having a lower UTI. Systemic inflammatory markers including neutrophil count ($p=0,014$), CRP ($p<0,001$) and ESR ($p=0,006$) were found significantly higher in children with acute pyelonephritis group than in the lower UTI group. There was no significant difference between IL-6, IL-8 and PCT levels in patients with acute pyelonephritis group or lower UTI group. When cut-off value for the CRP was accepted 10 mg/l, sensitivity was % 100 and specificity was % 60,7. When cut-off value for the erythrocyte sedimentation rate was accepted 20 mm/h, sensitivity was % 86,9 and specificity was % 46,4.

When cut-off value for absolute neutrophil count was accepted %70, sensitivity was % 39,1 and specificity was % 78,5. DMSA examination which is regarded as gold standard at acute pyelonephritis diagnosis, is not able to be found in each center, exposes the patients to radiation and is not able to be separated acute parenchymal damage from old skar. Considering these reasons, it was concluded that , neutrophil count, CRP and ESR measurements, which are more readily available and lower cost tests, may be useful inflammatory markers at differential diagnosis of acute pyelonephritis and cystitis. It is thought that CRP can be used at the differential diagnosis of acute pyelonephritis and lower urinary tract infection, due to its high sensitivity and specificity. Nonetheless, prospective studies which were applied more people, are required in order to confirm our results.

Key Words: Pyelonephritis, inflammatory markers, procalcitonin, IL-6, CRP, fever

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLO DİZİNİ	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlamalar.....	2
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyoloji	5
2.4. Patogenez.....	6
2.4.1. Konak savunma mekanizmaları.....	7
2.4.2. Konağa ait predispozan faktörler	16
2.4.3. Mikroorganizmaya ait faktörler	20
2.5. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Klinik Bulgular	21
2.6. Tanı ve Değerlendirme	22
2.6.1. Öykü ve fizik muayene	22
2.6.2. Laboratuvar incelemeleri	23
2.6.3. Görüntüleme yöntemleri	29
2.7. Tedavi ve İzlem	35
3. MATERYAL VE METOT	40
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER	72
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	72
Ek 2: Radyasyon Güvenliği Komitesi Onayı	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
E.Coli	: Esheria Coli
VUR	: Vezikoüretal Reflü
THP	: Tamm-Horsfall Proteini
PNL	: Polimorfonükleer Lökositler
IL	: İnterlökin
ml	: Mililitre
Ig	: İmmünglobulin
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C-Reaktif Protein
USG	: Ultrasonografi
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
İVP	: İntravenöz Pyelografi
VCUG	: Voiding Sistoüretrografi
DMSA	: Dimerkaptosüksinik Asit
MAG-3	: Mercaptoasetiltriglisin
VUS	: Voiding Ürosonografi
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetersizliği
RNC	: Radyonüklid Sintigrafi
AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
TLRs	: Toll-like Reseptörler
CSF	: Koloni Stimüle Edici Faktörler
IFN	: İnterferon
TNF	: Tümör Nekroze Edici Faktör
GF	: Büyüme Faktörleri
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
LTB4	: Lökotrien B4

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: İdrar testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri (tek başına ve kombineli)	26
Tablo 2: ÜSE tanısında idrar kültür kriterleri	26
Tablo 3: ÜSE nin parenteral tedavisinde kullanılan bazı ampirik antimikrobiyal ajanlar	36
Tablo 4: ÜSE'nin oral tedavisinde kullanılan bazı ampirik antimikrobiyal ajanlar ..	37
Tablo 5: ÜSE'de profilaksi amacıyla kullanılan bazı antibiyotikler ve dozları	39
Tablo 6: Hastaların kliniksel özellikleri	43
Tablo 7: Akut piyelonefrit ve sistitli hastaların semptomlara göre incelenmesi.....	43
Tablo 8: Akut piyelonefrit ve sistitli hastalarda üreyen bakteriler.....	44
Tablo 9: USG bulguları.....	45
Tablo 10: Akut piyelonefritli ve sistitli hastalarda inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması	46
Tablo 11: Akut piyelonefritli hastalarda ESR, CRP ve mutlak nötrofil sayısının duyarlılık ve özgüllükleri	46
Tablo 12: Akut piyelonefritli hastalarda farklı eşik değerlerinde CRP'nin duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve doğruluk oranları.....	47
Tablo 13: Akut piyelonefritli hastalarda farklı eşik değerlerinde ESR'nin duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve doğruluk oranları.....	47
Tablo 14: Akut piyelonefritli hastalarda farklı eşik değerlerinde mutlak nötrofil sayısının duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve doğruluk oranları	48

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: İdrar yolu enfeksiyonuna konak yanıtı	11
Şekil 2: Piyelonefritik skar patogenezi	11
Şekil 3: Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama	19
Şekil 4: Sistitli hastalarda üreyen bakteriler	44
Şekil 5: Akut piyelonefritli hastalarda üreyen bakteriler	45

1. GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) yenidoğan dönemi de dahil olmak üzere tüm çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen ikinci enfeksiyon grubudur (1). ÜSE tedavi edilmezse ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilir.

Son yıllarda hızlı tanısal yaklaşımlar ve etkili yeni nesil antibiyotiklerin kullanımı ile mortalite hemen hemen sıfıra inmiştir. Tedavideki bu başarılarla rağmen tekrarlayan veya yetersiz tedavi edilen olgular hipertansiyon, ilerleyici böbrek yetmezliği gibi ciddi mortalitesi olan hastalıklarla hekim karşısına gelebilmektedir. Halen ülkemizde böbrek yetmezliği sebepleri içerisinde ÜSE ilk sırayı almaktadır.

ÜSE böbrek parankimini tutarak akut piyelonefrit tablosuna yol açabileceği gibi, alt üriner sistemi tutarak akut sistit ve üretrit gibi de seyredebilir. Küçük çocuklarda bu ayrımı yapmak güçtür. Akut piyelonefrit geçiren bir hastada böbrekte kalıcı hasar oluşma riski vardır ve bu durum daha sonraki dönemlerde böbrek fonksiyonlarında bozulma, kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyona yol açabilir. Akut piyelonefrit ve sistit ayırıcı tanısında gold standart DMSA'dır. DMSA tetkikinin yapılacağı merkezlerin her yerde olmaması, akut dönemde yapılma zorlukları ve tetkik sırasında radyoaktif madde alınması bu ayrımın yapılabilmesi için daha kolay başka tanısal tetkiklerin kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bu çalışmada akut piyelonefrit ile alt ÜSE ayırıcı tanısında inflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-8, PCT, CRP ve CBC'nin kullanılabilirliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlamalar

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

Anlamli bakteriüri: Uygun koşullarda örnek alınarak yapılan idrar örneğinde 100.000 koloni/ml'nin üzerinde üreme anlamli bakteriüri olarak kabul edilir. Ancak suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneğinde tek mikroorganizma bulunması bile anlamlidir (2).

Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu

1-) Alt üriner sistem enfeksiyonu (Sistit): Mesane mukozasının inflamasyonudur. Semptomları; sık idrara çıkma, çabuk idrara çıkma, dizüri, idrar kaçırma, suprapubik ağrı ve kötü kokulu idrar yapmadır. Genellikle Adenovirus sık görülen bir sistit etkenidir (1,3).

2-)Üst üriner sistem enfeksiyonu (Piyelonefrit): Renal parankimin inflamasyonudur. Ateş, kusma, karın ağrısı gibi sistemik şikayetler ön plandadır. Yenidoğan ve süt çocuklarında emmede ve iştahta azalma, huzursuzluk, tartı kaybı gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Bu bulgular üst üriner sistemin bakteriyel invazyonunu gösterir. Akut piyelonefrit renal hasara yol açarken piyelonefritik skarlaşma olarak isimlendirilir (1,5,6,7).

Aseptomatik bakteriüri: Herhangi bir semptom olmaksızın idrar yollarında bakteri bulunması durumudur. Sağlıklı çocuklarda rutin sağlık taramalarında görülen bu duruma genellikle okul çağındaki kız çocuklarında rastlanır. Kesin sıklığını belirlemek zordur. Genç kızlarda ve kadınlarda seksüel aktivite ile birlikte artış görülür (1,6,7).

Aseptomatik bakteriürininin tedavi edilmesi daha az virulan bakterilerin elimine edilmesine ve daha virulan mikroorganizmaların invazyonuna yol açar. Bu nedenle risk taşımayan hastalarda antibiyoterapiye veya profilaktik tedaviye gerek yoktur. Ancak şu durumlarda aseptomatik bakteriüri mutlak şekilde tedavi edilmeli ve ataklar tekrarlırsa profilaktik tedaviye başlanmalıdır:

- a) Sık tekrarlayan ÜSE atakları
- b) Gebelik
- c) Renal transplantasyon hikayesi
- d) Ürolojik düzeltme ameliyatlarından önce.

Steril Piyüri: Belirgin piyüri ile birlikte idrar kültüründe bakteri üretilmemesidir. Bu grup hastaların büyük kısmında etyolojiden klamidya, tüberküloz basili, mikoplazma gibi rutin idrar kültüründe üreyemeyen mikroorganizmalar sorumludur. Bu nedenle aslında bu terimin yanlış olarak kullanıldığı söylenebilir. Pek çok olguda idrar kültüründe üreme olmaması idrarın steril olduğu anlamına gelmemektedir. Piyüri ÜSE dışında bazı nedenlerle de görülebilir:

- 1-)Dehidratasyon
- 2-)Vaginit
- 3-)Meatal ve üretral irritasyon
- 4-)Renal taş
- 5-)Renal tubuler asidoz
- 6-)İnterstisyel nefrit
- 7-)Kistik renal hastalık
- 8-)Glomerulonefrit
- 9-)Apandisit

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

Rekürren üriner sistem enfeksiyonu: Semptomsuz dönemlerle birbirinden ayrılan genellikle farklı mikroorganizmalar yada aynı mikroorganizmanın farklı suşları tarafından oluşturulan sık tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarını tanımlamaktadır.

Üriner sistem enfeksiyonu relapsı: Uygun antibiyotik tedavisine rağmen üriner sistemde aynı tür ve suшта mikroorganizma bulunmasıdır. Sıklıkla altta yatan anatomik bozukluk yer almaktadır.

Reenfeksiyon: Daha önce üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle tedavi almış olan hastada tedavi edilen mikroorganizmadan farklı bir etkenle enfeksiyonun yinelenmesidir.

Perinefritik abse: Renal parankimdeki veya hematojen yolla gelen mikroorganizmaların böbreği çevreleyen yumuşak dokuyu sararak enfeksiyon ve

apse meydana getirmesidir. Genellikle tek taraflıdır. Taş hastalarında oluşan ÜSE'den sonra gelişebilir. Taş çıkartılması, üreteropelvik darlık düzeltilmesi operasyonlarından sonra veya travmaya bağlı olarak gelişebilir. Etken S.aureus, E.coli, Klebsiella, Pseudomonas ve Proteus spp. olabilir. Böbrek lojuna uyan bölgede duyarlılık ve eritem görülebilir. Karşı taraf kalçada yürürken zorluk olabilir. Lökositoz, piyüri, bakteriüri birlikte bulunduğu sıklıkla kan kültürleri de pozitifdir.

Üretrit: Üretranın enflamasyonu olmakla birlikte ciddi üriner belirtiler verebilir. Travma, kötü hijyen koşulları, erkek çocuklarda retrakte olamayan prepisyum, balanit, kız çocuklarda yetersiz banyo, banyo sabunlarına ve köpüklerine duyarlılık, oksiyür enfeksiyonu varsa perineal ağrı ve duyarlılık ile birlikte olabilir ve bazen kandida enfeksiyonları eşlik edebilir.

2.2. Epidemiyoloji

ÜSE prevalansı enfeksiyonun semptomatik veya asemptomatik olmasına, kullanılan tanı yöntemleri ve kriterlerine, değerlendirilen yaş grubuna, cinsiyet ve toplumun özelliklerine göre değişkendir. Belirtisiz seyreden vakalar da olabildiğinden kesin sıklığın saptanması güçtür. Sıklık yeni doğan döneminde % 0.1-0.15, okul çağındaki kızlarda % 1-2, erkeklerde % 0.003 olarak bildirilmektedir (7). Çocukluk çağı boyunca kız çocuklarının % 1-3'ünde, erkek çocukların ise % 1'inde ÜSE ortaya çıkar (1,8). Yaşamın ilk 1 yılında erkek:kız oranı 2.8-5.4 : 1, 1-2 yaştan sonra erkek:kız oranı 1 : 10 saptanmıştır (1).

Yenidoğan döneminde ÜSE özellikle sünnet olmamış erkek çocuklarda daha sık görülür. Bunun nedeni erkek çocuklarda üriner sistemin doğumsal anomalilerinin sıklığının yüksek olmasıdır (7). Erkek çocuk popülasyonu içinde sünnetsiz çocuklarda ÜSE riski sünnetli çocuklara göre 3-7 kat artmıştır (9,10). Yaşamın ilk 3 ayında çok belirgin olan erkek predominansı azalarak 1 yaşına kadar devam eder. Bir yaş üzeri erkek çocuklarda ÜSE insidansı % 1.9'a gerilerken kız çocuklarda bu oran % 8.1'e kadar yükselir (11).

ÜSE yenidoğan dönemi dışında kızlarda erkeklere göre daha sık görülür. İlk ÜSE, kız çocuklarda daha çok ilk yaş içerisinde ortaya çıkmakta, enfeksiyonun

sıklığı 3-6 yaşlar arasında ikinci pikini, seksüel aktivitenin başlaması ile üçüncü pikini yapmaktadır (12). İlk enfeksiyondan sonra erkek çocukların % 20 – 30’unda, kız çocukların % 40 – 60’ında ÜSE’lerin tekrarlama riski bulunmaktadır (13). Piyelonefrit için ilk atağın en sık görüldüğü dönem yaşamın ilk 2 yılıdır. Buna karşın ilk sistit atağı hem kız hem erkek çocuklarda 2-4 yaş arasında olmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalarda asemptomatik bakteriürinin sık olduğu saptanmış, okul çağı çocuklarında ortalama % 1-2 oranında bulunduğu bildirilmiştir (14). Asemptomatik bakteriürlü kız çocuklarında erişkin yaşlarda piyelonefrit görülme sıklığı daha fazladır (15).

Asemptomatik bakteriüri yaşamın ilk 3 ayında erkek çocuklarda, kızlardan daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda okul öncesi çocuklarda kızlarda % 2.5 oranında görüldüğü saptanmış, erkek çocuklarda ise asemptomatik bakteriüri hemen hemen hiç görülmemiştir. 6-18 yaşları arasında da benzer sonuçlar bulunmuştur (16).

2.3. Etyoloji

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık rastlanılan etkenler gram negatif enterik bakterilerdir. Tüm yaş gruplarında, asemptomatik bakteriüri ve semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarında en sık neden Esherichia Coli (E.Coli)’dir (7,16,17,18). Geçirilen ilk enfeksiyonda E.coli’nin etken olma olasılığı çok yüksektir, daha sonraki enfeksiyonlarda bu sıklık giderek azalır (7,18,19). Yeni doğan döneminde sepsis şeklinde seyreden enfeksiyonlarda Klebsiella ve B grubu streptokoklar ÜSE etkeni olarak karşımıza çıkabilir.

Diğer sık görülen bakteriler Klebsiella, Enterobakter, Proteus, Stafilokok, Psödomonas, Sitrobakter, Serratia ve Providensia’dır (21,22). Bazı çalışmalarda bir yaşın üzerindeki erkeklerde Proteus ssp.’nin E. coli kadar sık görülebildiği bildirilmiştir (1,23). Proteuslar üriner sistem taşı olanlarda ve sünnet olmamış erkek çocuklarda (prepisyum altına kolonize olarak) sık görülen bir etken olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca, obstrüktif üropati ve konjenital renal anomalisi olan erkek çocuklarda Proteus ssp.’nin etken olduğu idrar yolu enfeksiyonuna sık rastlanır (7,24,25).

Gram pozitif bakterilerin % 10 oranında ve daha çok erkeklerde etken olabileceği bildirilmektedir (26). Virüsler ve mantarlar da üriner sistem enfeksiyonlarında etken olabilirler. Adenovirüsler hemorajik sistitlere yol açabilir, mantarlar, özellikle *Candida albicans* böbrekte kolonize olabilir ve mantar topları üreterlerde tıkanmalara yol açabilir (7,27,28). Fungal nedenli idrar yolu enfeksiyonları daha çok immun sistemi baskılanmış, uzun süre antibiyotik kullanan, diyabetes mellitusu olan, kortikosteroid kullanan ve uzun süre kateter uygulanan çocuklarda ortaya çıkmaktadır. Tüberküloz basilleri de kronik üriner sistem enfeksiyonlarına, hematüriye ve rutin kültürlerde steril kalan piyüriye neden olabilir (1,7,29). Anaerob bakteriler dışkıda yoğun olarak bulunmasına rağmen nadiren ÜSE nedeni olurlar (1).

İdrar kültüründe birden fazla etkenin saptanması, özellikle koloni sayısı fazla değilse kontaminasyonu düşündürür. Ancak kronik ve rekürren enfeksiyonlarda, üriner instrumentasyonlardan sonra oluşan enfeksiyonlarda birden fazla etken bulunabilir (7).

Üriner sistemin yapısal bozukluklarının varlığında (obstrüktif üropati, konjenital anomaliler, nörojenik mesane gibi) etken olarak daha sıklıkla *Proteus* ssp., *Pseudomonas* ssp., *Klebsiella* ssp. ve *Enterobakter* ssp. saptanır (7,30).

İdrar sondası takılması, suprapubik idrar aspirasyonu gibi işlemler sonrasında nazokomial enfeksiyonlar da görülebilir. Nazokomial enfeksiyonlarında en sık rastlanan etkenler *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobakter*, *Citrobakter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus epidermitis* ve mantarlardır. *E.coli* görülme sıklığı nazokomial enfeksiyonlarda % 50'ye düşer (31,32).

2.4. Patogenez

Enfeksiyon ajanları üriner sisteme 3 yol ile ulaşmaktadır.

1-) Assendan yol: Enfeksiyona yol açan etkenler üriner sisteme en sık üretra yoluyla assendan olarak ulaşırlar (1,7). Periüretal bölge normalde bakteriler ile kolonizedir. Bu bakteriler patojen mikroorganizmalara karşı bir savunma hattı oluştururlar. Normal floranın bozulması, patojen bakterilerin kolonize olması, üriner sistem

enfeksiyonu gelişmesinde ilk basamaktır. Yaşamın ilk yıllarında periüretal florada en sık rastlanan mikroorganizmalar gram (-) enterokoklardır. İlk 5 yaştan sonra ise periüretal florada bağırsak bakterilerinin görülmesi çok nadirdir. 5 yaşın altındaki çocuklarda periüretal floranın bu özelliği aslında assendan enfeksiyona zemin hazırlayan bir durumdur. Kız çocuklarında ÜSE' nin daha sık görülmesi vajinal floranın ve asendan yolun önemini ortaya koymaktadır. Kız çocuklarında ÜSE' nin erkeklerden sık olmasının nedeni uretranın kısa olması ve assendan enfeksiyonun kolay gelişmesidir.

2-) Hematojen yol: Tüm enfeksiyonların % 3' ünden daha azı hematojen yolla yayılım sonucunda ortaya çıkar (31). Hematojen yol yenidoğan dönemi dışında oldukça nadirdir. Üç aydan küçük ÜSE' li infantların yaklaşık %30' unda bakteriyemi belirlenmiştir. Hematojen yolla enfeksiyon Staphylococcus aureus, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa, candida ve tüberküloz gibi virülan mikroorganizmaların yaptığı bakteriyemi ile gerçekleşir (32).

3-) Lenfatik yol: Pelvis yada karın içinde primer bir enfeksiyon odağı bulunduğunda mikroorganizmalar lenf yoluyla da üriner sisteme ulaşabilirler.

ÜSE gelişimini etkileyen faktörleri iki ana başlık altında inceleyebiliriz.

1-) Konağa ait faktörler

- a) Konak savunma mekanizmaları
- b) Konağa ait predispozan faktörler

2-) Mikroorganizmaya ait faktörler

2.4.1. Konak savunma mekanizmaları

1-) İdrar akışı ve miksiyon: ÜSE gelişmesine karşı ana koruyucu mekanizma böbreklerden mesaneye doğru olan ve yıkama etkisi yapan idrar akımıdır (33).

Hayvan deneylerinde mesanenin düzenli ve tam olarak boşaltılması ile bakterilerin % 99,9'unun uzaklaştırılabileceği gösterilmiştir.

Mesanenin tam olarak boşalmasını engelleyen obstrüktif, fonksiyonel ya da nörojen bozukluklar bu önemli korunma mekanizmasının ortadan kalkmasına yol açar (7).

Bu nedenle disfonksiyonel işeme ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları arasında ilişki vardır (34).

Benzer şekilde, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarıyla kabızlık arasında da belirgin bir korelasyon vardır. Bu ilişki teorik olarak mesanenin ve mesane boynunun dışkı kütlesi tarafından mekanik olarak baskılanmasından kaynaklanıyor gibi görülsede asıl nedenin konstipasyonlu çocuklarda aynı zamanda disfonksiyonel işemenin ve mesanenin tam olarak boşaltılamamasının olduğu daha doğrudur. Bu hastalarda konstipasyon tedavi edildikçe idrar yolu enfeksiyonu riski de azalmaktadır (35).

2-) İdrarın kimyasal özellikleri: İdrarın antibakteriyel aktivitesi üre konsantrasyonunun, osmolalitesinin ve pH'nın yüksek olmasına bağlıdır. İyonize olan hippurik asit ve beta hidroksibütirik asit gibi organik asitler pH'ya bağlı antibakteriyel aktiviteden sorumludurlar. İdrarda bulunan organik asitlerden en yaygın olanı hippurik asittir ve bakteriyostatik etki gösterir. İdrarda bulunan düşük molekül ağırlıklı poliaminler E.Coli'nin yapışmasını engeller. Ancak bu koruyucu özelliklerinin yanında idrarda glukoz ve osmoproteinden özellik gösteren prolinin bulunması enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır.

3-) Mukozaya ait antibakteriyel özellikler: Epitelyal hücreler E. Coli için bakterisidal etkili moleküller salgılamaktadır. Tekrarlayan enfeksiyon geçiren çocuklarda temel problemin bu koruyucu moleküllerin salınımındaki eksikliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (36). Ayrıca mesane mukozasını kaplayan mukopolisakkarit yapıdaki tabaka bakteriel yapışma ve kolonizasyonu engellemekte, bu sayede mikroorganizma mesane epiteline yapışmamakta ve idrarın yıkayıcı etkisi ile atılmaktadır.

Üriner sistemden salgılanan proteinler de üriner sistemin doğal immunitesi açısından büyük önem taşır. Tamm Horsfall protein (THP) yada üromodulin idrarda en fazla bulunan proteindir.

THP mikroorganizma ile yarışa girerek, üropatojenik E.coli türlerinin kolonizasyonunu önler ve tip 1 fimbrialar ile oluşan bakteriyel yapışmaya engel olur. İmmun sistemin aktivasyonunda endojen uyarıcı olarak yer alır. Doğal ve adaptif immunitede regülatör rol oynar ve konakçı immunitesinde etkisi büyüktür.

Son dönemde yapılan araştırmalarda, patojene bağlı moleküler paternleri hatırlayarak gerekli immün cevabın aktivasyonunda rol alan toll-like reseptörler (TLRs) belirlenmiştir.

TLRs 2, 4 ve 11 özellikle idrar yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir. Alt üriner sistem yollarından ve mesane epitelinden salındığı bilinmektedir ancak böbrekten salınımının olup olmadığı tartışmalıdır. Çalışmalarda oluşturulan mutant kobay farelerde idrar yolu enfeksiyonuna artmış yatkınlık saptanmıştır (37,38).

4-) İmmün sistemin etkisi: Piyelonefritte serum ve üriner antikor yanıtı belirgin düzeyde ortaya çıkarken sistitte bunun daha az görülmesi enfeksiyonun yüzeysel karakterini ve immün reaktif hücrelerin olaya yeterince katılmadığını düşündürmektedir. E. Coli'nin neden olduğu piyelonefrit olgularında P fimbria, O somatik, K kapsül antijenlerine karşı spesifik immünglobulin G ve M yapısında antikorlar gösterilmiştir. Antikorların asıl koruyucu etkileri derin parankimal bakteriel enfeksiyonlar üzerinedir. Parankimde oluşan antikor yanıtının lokal doku hasarını azalttığı ve bakteriel yayılımı engellediği gösterilmiştir (1). ÜSE'de hücreSEL immün sistemin etkinliğine dair kayda değer kanıt yoktur.

5-) İnflamatuvar yanıt: ÜSE'nin başlangıcında bakterinin mukozaya yapışması ile birlikte polimorfo nükleer lökositler (PNL) önce mukozaya ardından idrara infiltre olur. Enfeksiyonun ilk basamaklarında çok etkili olmayan PNL'ler özellikle doku invazyonunu engellemede etkilidir. Yapılan hayvan çalışmalarında mesane mukozasına PNL kemotaksisi ile bakterilerin yok edilmesi arasında ilişki gösterilmiştir. Üroepitelyal hücreler salgıladıkları kemotaktik faktörler ve adezyon molekülleri ile PNL göçüne katkıda bulunur (1,39). Bu hücreler kuvvetli kemotaktik özelliği bulunan İnterlökin-8 (IL-8)'in önemli kaynağıdır. İdrar IL-8 düzeyi ile nötrofil sayıları arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir.

Bakterilerin renal parankime girmesi hem immün, hem de inflamatuvar yanıtı başlatır. Epitel hücrelerinden ve diğer hücrelerden sitokinlerin ve proinflamatuvar hücrelerin salınımı stimüle olur (40). IL-6 gibi sistemik yayılan sitokinler ateş ve akut faz cevabını indükler (41).

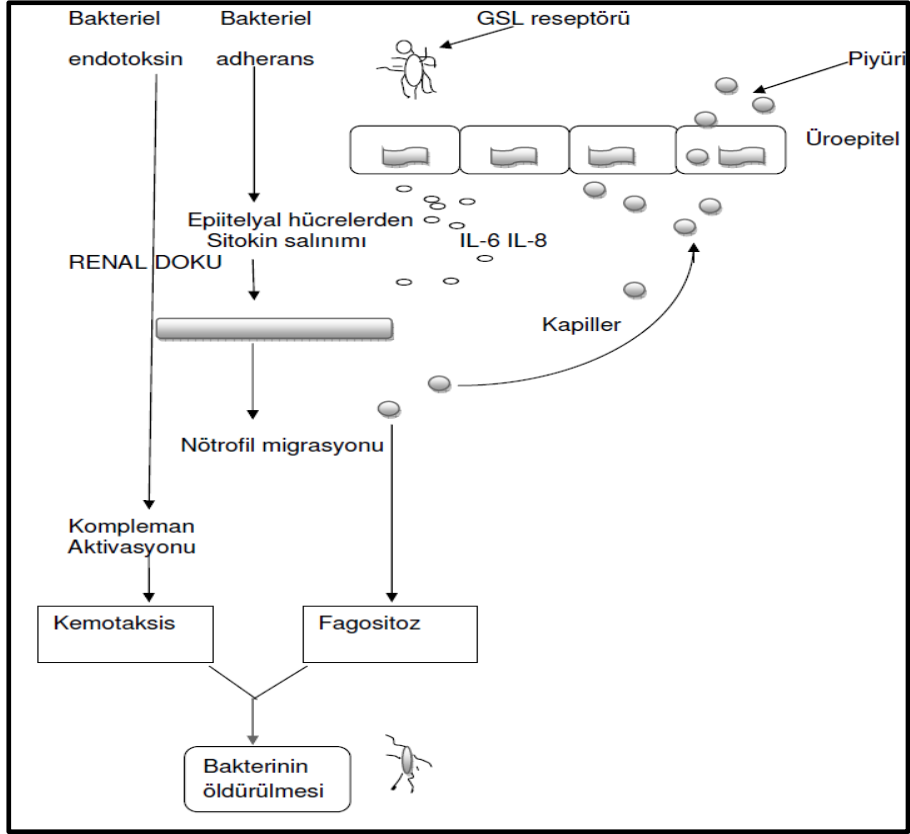
Piyelonefrit sırasında bakteriyel lipopolisakkaritler (endotoksin), kompleman yanıtına neden olarak inflamatuvar yanıtı tetikler (42). Aynı zamanda IL-8 gibi kemotaktik sitokinler PMNL granülositleri mukozal yüzeye çekerler (41). Deneysel

olarak kompleman veya granüositlerin azaltılması ile piyelonefritte akut inflamatuvar yanıtın ve buna bağlı renal hasarın azaltıldığı gösterilmiştir (43). Bakteriler, enfeksiyon bölgesine granüositlerin kemotaksisi ile fagosite edilir ve bu durum renal hasara yol açan olaylar serisini başlatır (42). Bakterileri öldürürken, granüositlerin toksik enzimleri (lizozim) hem granüositlerin, hem de böbrek tübüllerinin içerisine salınır (42).

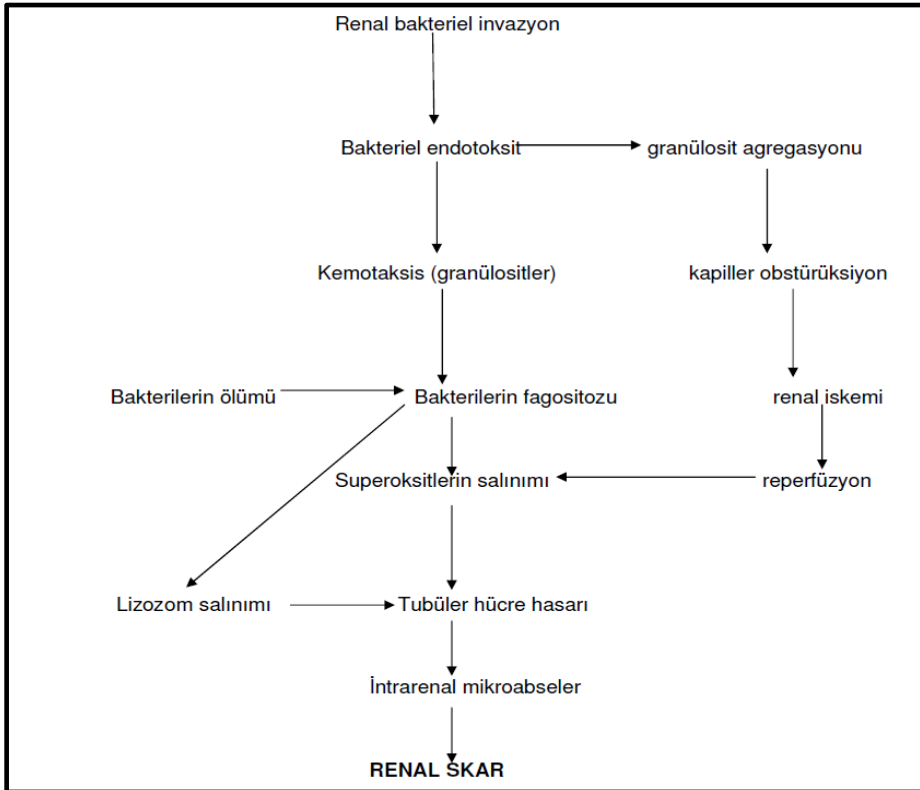
Respiratuvar burst süperoksitleri açığa çıkar (42). Bu reaksiyonlar hem bakterilere, hem de granüositlere ve çevredeki renal tübüler hücrelere de toksik olan oksijen radikallerini oluşturur.

Tübüler hücrelerin ölümü ile birlikte interstisyuma salınan toksik maddeler hasarı daha çok artırır (42).

İskemik dokunun reperfüzyonu sırasında da süperoksitler üretilir. Renal parenkimal enfeksiyon esnasında, intravasküler granüositlerin agregasyonu ve ödeme bağlı olarak fokal parenkimal iskemi meydana gelir (44). Piyelonefrit sırasında akut inflamatuvar yanıtla bağlı olarak gelişen interstisyel hasar, toksik enzimlerden ve iskemi ile ilişkili hasardan kaynaklanır. Bu durum renal skarla sonuçlanır (42).



Şekil 1: İdrar yolu enfeksiyonuna konak yanıtı



Şekil 2: Piyelonefritik skar patogenezi

6-) İdrar immun globulinleri: İdrarda az miktarda Ig G,A,E ve bunlardan daha az oranda da IgM ve IgD bulunduğu, üretral yolla alınan idrarda sekretuar IgA'nın daha fazla olduğu bilinmektedir. Lokal sekretuar IgA E.colinin perirenal hücrelere yapışmasını ve kolonizasyonunu azaltmaktadır.

7-) Sitokin cevabı:

Sitokinler: Sitokinler hücreler arasında sinyal ileten, hücre matürasyonu, diferansiasyonu, inflamasyon, immünite ve doku tamirinde rol oynayan, peptid veya glikoprotein yapıda çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir.

Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenirler. İmmun ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini arttırırlar (45,46).

Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlardan sentezlenenlere ise monokinler denilmektedir (45). Sitokinlerin çoğu multifonksiyoneldir. Bir kısmı birbiri ile benzer aktivite göstermesine rağmen (TNF ile IL-1 gibi), genetik olarak tamamen farklı moleküllerdir (45). Organizmada endokrin, parakrin, otokrin etki gösteren sitokinlerin etki şekilleri son derece komplekstir ve herhangi bir stimülasyonu takiben bir sitokin kaskadının aktivasyonu söz konusudur (46,47). Karşılıklı etkileşerek ve pozitif-negatif feedback mekanizmaları ile birbirlerini regüle ederler. Bazı sitokinler ise kendi sentezini indükleyebilir (45,46,47). İhtiyaç halinde salınıp daha sonra kaybolurlar. Salgılanmaları ve hedef hücreleri etkilemeleri için antijenik stimülasyon gerekir. Hücreler üzerinde yüksek afinite ile bağlandıkları spesifik reseptörleri vardır. Bu bağlanma reseptör moleküllerde konformasyonel değişiklik yapar. mRNA transkripsiyonu ve yeni protein sentezi oluşur (47). Sitokinler fonksiyonlarına göre interlökinler (IL), koloni stimüle edici faktörler (CSF), interferonlar (IFN), tümör nekroze edici faktörler (TNF), büyüme faktörleri (GF) ve kemokinler olarak alt gruplara ayrılırlar.

IL-1 aktive edilmiş mononükleer fagositlerden, dokuda bulunan monosit, makrofaj, lenfosit, nötrofil ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. Son yıllarda antijenler, lenfokinler, çeşitli enflamatuvar ajanlar, mikroorganizmalar ve onların ürünleri olarak sıralayabileceğimiz, IL-1 salınımını tetikleyen çok sayıda ajan bulunmuştur (48). IL-1 multifonksiyonel bir sitokindir, inflamatuvar hücrelerin

enfeksiyon alanına girişini sağlamak, kemik rezorbsiyonunu düzenlemek, monosit ve fibroblastlardan salgılanan eikosanoidleri stimüle etmek, ekstrasellüler matriks proteinlerini yıkan matriks metalloproteinazlarının salınımını stimüle etmek ve immun cevabın birçok aşamasına katılmak biyolojik etkilerinden bazılarıdır (49). IL-1'in ayrıca konak immün sisteminin modülasyonunda da önemli rolü vardır. T hücre proliferasyonunu stimüle eder, T lenfositlerinden lenfokin sentezini artırır, B hücrelerinden antikor üretimini artırır ve interferon sentezini indükler (50). IL-1, kendi etkisini güçlendirmek için bir çok başka hücreden IL-1 salınımını tetikler. Ayrıca diğer sitokinlerin sentezini de arttırmaktadır.

Esas olarak CD4+T hücreleri tarafından, daha az olarak CD8+T hücreleri tarafından üretilen, T hücresi büyüme faktörü de denilen interlökin-2, T lenfositlerinin hücre siklusunun G1 fazından S fazına ilerlemesinden sorumlu olan sitokindir. IL-2, otokrin büyüme faktörü işlevi göstererek, kendisini üreten hücelere etki edip kendi oluşumunu sağlar. Ayrıca parakrin büyüme faktörü olarak da etkisi mevcuttur (51,52,53). IL-2, T lenfositleri için otokrin büyüme faktörüdür. IL-2, IFN- γ ve lenfotoksin gibi T hücresinden köken alan sitokinlerin sentezini uyarır. Ayrıca NK hücrelerinin büyümesini uyarır ve onların sitolitik fonksiyonlarını artırır. Diğer sitokinlerle sinerjik etkiyle NK hücreleri tarafından IFN- γ salgısını artırır. İnsan B lenfositlerine etki ederek hem büyüme faktörü olarak etki gösterir, hem de antikor sentezini uyarır.

IL-4, antijenle stimüle olmuş CD4+ T lenfositlerinden özellikle Th2 alt grubundan üretilir, temel fizyolojik etkisi allerjik olayları düzenlemektir. B ve T lenfositlerinin büyüme, etkinlik ve farklılaşmasından sorumlu olan ve IgE üretimi için gerekli olan bir sitokindir. Yüksek lokal konsantrasyonlarda IL-4, monosit ve eosinofilden zengin inflamatuvar reaksiyonları başlatır.

IL-5 CD4+T hücrelerinin Th2 alt grubu ve aktive mast hücreleri tarafından üretilir (51,52). IL-5'in temel etkisi eozinofillerin büyüme ve farklılaşmasını uyarmaktır.

IL-6'nın en önemli kaynağı mononükleer fagositik hücreler olup, aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler, kemik iliği stroma hücreleri ve renal tübüler hücreler tarafından da sentezlenir (54). IL-6, immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle

ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar (45). TNF, IL-1, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit), IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar beyin omurilik sıvısındaki (BOS) IL-6 yapımını indükler. Glukokortikoidler IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler (54). IL-4 ve IL-13 IL-6 sentezini inhibe eder. B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili olmamakla birlikte, aktive olmuş B hücre dizisinin Ig salgılayabilmesini sağlar. Aktive olmamış T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında IL-1 ile TNF'ye yardımcı bir faktördür. IL-6, uyarılmış T hücreleri ve timositlerde hem IL-2 üretimini arttırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek, bazen de bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür (54,55). IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini Go fazında iken aktive etmektedir (55). Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler.

Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 ve TNF gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur (49,56). IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir (57). IL-6 fibrinojen, alfa-1 asit glikoprotein, alfa-1 antitripsin, haptogloblin, alfa-1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller (49,56). IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür.

Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram (-) bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNF α seviyeleri yüksek bulunmuştur (58). Bakteriyel menenjitlerde de BOS'ta ve kanda IL-6 konsantrasyonu yükselmiştir (59). Enfeksiyon sırasında bazı sitokinler birbirini etkiler. IL-1 ve TNF direkt olarak IL-6 genine etki ederek IL-6 yapılmasını arttırır (59).

Son yıllarda lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik aktivitesi olan yeni bir sitokin ailesi tanımlanmıştır. Bu kemotaktik sitokinler kemokinler olarak adlandırılmıştır ve yaptıkları işe yönelik isim alırlar (60). Kemokinler monosit, makrofaj ve endotel hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından oldukça fazla miktarda üretilirler. Lökositleri aktive edebilirler ve bu durumda inflamasyonun potent mediatörleri olarak rol alırlar. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında önemli role sahiptirler (61).

IL-8 kemokin ailesinin üyesi olan bir sitokindir, primer olarak mononükleer fagositlerden, endotelial ve epitelyal hücrelerden kaynaklanan IL-8, aynı zamanda T hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler ve kondrositlerden de salgılanabilir. Kemokinler hedef hücrelerin dominant olarak büyümelerinden ziyade fonksiyonlarını etkiler. Doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerlere spesifik tipte hücrelerin göçünde önemli rol oynar (62). IL-8; nötrofillerin mobilizasyonunu, aktivasyonunu ve degranulasyonunu sağlar, angiogenezde rolü vardır (60). IL-8 lökositlerin vasküler endotele stabil olarak bağlanması için adezyonunda rol oynar, nötrofillerin migrasyonunda gradyan sağlar. Nötrofiller için en potent kemotaktiklerden biri olan IL-8, inflamatuvar yanıtta diğer kemotaktiklerle karşılaştırıldığında daha geç ortaya çıkar. Örneğin lökotrien B4 (LTB4) hücre aktivasyonunda dakikalar içinde ortaya çıkıp, 3 saatte pik yaparken konsantrasyonu azalmaya başladığında IL-8 yeni sentezlenerek sekrete edilir ve salgılanması 24 saat sürer (63).

IL-10 monosit, makrofaj, T lenfosit, dendritik hücreler ve mast hücrelerinden salgılanan, geniş antiinflamatuvar ve antiallerjik spektrumu olan bir sitokindir. Proinflamatuvar sitokinleri (IL-1 β , TNF- α , IL-6) ve Th2 hücrelerini uyaran IL-4, IL-5'i inhibe eder (64). IL-10 makrofajlarda nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz (COX-2) gibi inflamatuvar enzimlerin sentezini inhibe etmektedir (65).

Tümör Nekrotizan Faktör (TNF), çok sayıda hücreden salındığı gibi yine çok sayıda hücreyi etkileyebilmektedir. Genel olarak biyolojik etkileri şunlardır; fibroblastları uyarak kollejenaz salınması için uyarır, vasküler permeabilityi artırır, IL-1 α ve β , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin ve matriksmetalloproteinazların (MMP) salınımını indükler, adezyon moleküllerinin üretimini artırır (66).

Sitokinlerin klinik önemi

Sitokinlerin hastalıkların tanısı, tedavisi ve hastalıklardan korunma açısından klinik önemi gittikçe artmaktadır. Bazı sitokinlerin vücut sıvılarında veya serumda ölçümü bazı hastalıkların tanısında önem taşımaktadır. Sitokinler inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde önemi olan küçük proteinlerdir. Çocuklarda sepsis, menenjit, piyelonefrit gibi çeşitli enfeksiyonlarda inflamatuvar sitokinleri oluşturan ve bakteriyel patojenlere karşı üretilen TNF- α , IL-1, IL-6 en güçlü proinflamatuvar sitokinlerdir (52,67). IL-6, akut faz yanıtını başlatan, pirojen olarak görev alan ve inflamatuvar sürecin erken döneminde ortaya çıkan proniflamatuvar bir sitokindir. IL-8 nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür. ÜSE geçiren infant ve çocukların serum ve idrarında IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğu saptanmıştır (68,69). Renal inflamatuvar hastalığı olanların serumunda ve buna ek olarak diyabetik nefropatili ve lupuslu hastaların böbrek biyopsi örneklerinde yüksek IL-6 seviyeleri saptanmıştır. IL-6, bakteri invazyonuna, özellikle de P fimbriyalı E.coli' ye karşı, üroepitelyal hücrelerden salgılanmaktadır (70). Serum sitokin düzeyi ile idrar sitokin düzeyi arasındaki zayıf ilişki ÜSE'nin engellenmesindeki önemli rolü olan sitokinlerin üriner sistemde lokal olarak üretildiğini düşündürmektedir.

2.4.2. Konağa ait predispozan faktörler

1-)Vezikoüreteral reflü

Primer

- İntramural üreterin kısalığı
- Üreteral duplikasyon
- Ektopik üreter, ureterosel

Sekonder

- İnfravezikal obstrüksiyon (Posteroüretral valv, üretra darlığı)
- Nörojen mesane
- Non-nörojen nörojen mesane (Hinnman sendromu)
- Enfeksiyon

2-) Obstruksiyonlar

Doğumsal

- Ürereopelvik açığı darlığı
- Üreterovezikal darlık
- Posterior üretral valv
- Üretra darlığı

Edinsel

- Üriner sistem taşları
- Yabancı cisim (kateter, bakteri artıkları)
- Dıştan bası

3-) Çeşitli malformasyonlar

- Multikistik displastik böbrek
- Hipoplastik böbrek
- At nalı böbrek

4-) Kateterizasyon ve enstrümantasyon

5-) Üretranın kısa oluşu

- Kız çocuklar
- Uygunsuz anogenital hijyen
- Kıl kurdu enfestasyonları

6-) Diğer

- Gebelik
- Genetik predispozisyon

Veziköüreteral reflü

Erken çocukluk döneminde ÜSE'ye yol açan önemli bir predispozan faktördür. Bir tanı değil, mesanedeki idrarın ureterlere geri kaçması anlamına gelen radyolojik bir bulgudur. Reflü saptandığında buna yol açan nedeni araştırmak gerekir.

Vezikoüreteral reflü (VUR)' ye yol açan nedenler primer ve sekonder nedenler olarak sınıflandırılır.

Primer VUR: Altta yatan herhangi bir nöromusküler bozukluk veya obstruktif hastalık yoktur. Vezikoüreteral birleşim bölgesindeki deformite ve malformasyonlar sonucu ortaya çıkar. En sık görülen primer neden üreterin mesane kas tabakası arasında seyrettiği tünelin kısa oluşu ve burada idrarın geri kaçmasını engelleyen mekanizmanın yetersiz kalışıdır. Primer reflü tek ya da çift taraflı olabilir, çift taraflı ise reflü dereceleri farklı bulunabilir.

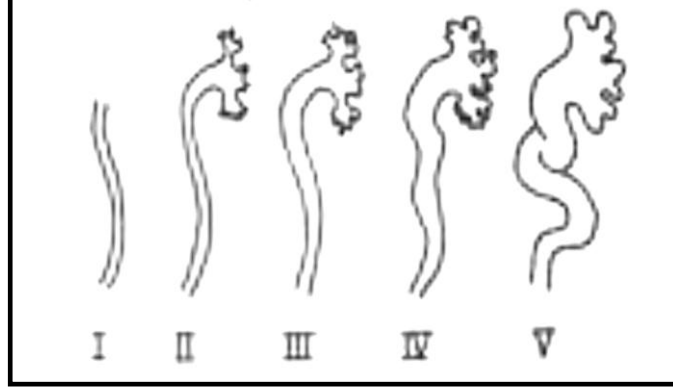
Sekonder VUR: Üreterovezikal anatomi normaldir. Mesanenin fizyolojik boşaltımını engelleyen ve mesane içi basıncın yükselmesine neden olan nörojenik mesane, disfonksiyonel işeme, mesane boynu obstruksiyonları, posterior üretral valv, üreterosel, divertikül gibi yapısal ve nörojenik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar (71). Reflüye sebep olan obstruktif durumlardan en sık görüleni posterior üretral valvdir. İşeme disfonksiyonları da tedavi edilebilir olmaları ve VUR etyolojisinde yer almaları nedeniyle son yıllarda daha fazla önem kazanmış olan bir hastalık grubudur. Sekonder reflü iki taraflıdır, iki tarafın derecesi birbirinin aynı ya da benzerdir.

Günümüzde üreterovezikal bileşke anatomisinin kalıtsal geçiş gösterdiği ve reflünün ailevi özellikleri bilinmektedir. VUR`u olan kardeşlerin incelemelerinin yapıldığı bazı araştırmalarda %35 oranında VUR saptanmış ve bunların %75`inin de asemptomatik olduğu belirlenmiştir (72).

Reflüsü olanlarda, reflü nefropatisi ve renal skar insidansı reflünün derecesi ile birlikte artış gösterir. İntrarenal reflü, skar gelişme riskini artırıyor gibi görünmektedir. Üreteral dilatasyonu olmayan, vezikoüreteral bölge anatomisi normal olan, grade 1 ve 2 reflüsü olan hastaların %80`inde yaşın ilerlemesi ve çocuğun lineer büyümesine paralel olarak, üreterin intravezikal segmenti de uzadığından zamanla VUR kendiliğinden ortadan kalkar (1,12)

VUR, bakterilerin üst üriner sisteme kolayca ulaşmasına yol açarak piyelonefritik skarlaşma, reflü nefropatisi, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. VUR, duplikasyon, multikistik displasik böbrek, üreteropelvik açığı darlığı gibi çeşitli üriner sistem malformasyonları ile birlikte bulunabilir.

VUR kaçışın boyutuna göre derecelendirilir. En sık kullanılan sınıflama uluslararası sınıflamadır.



Şekil 3: Vezikoüreteral reflüde uluslararası sınıflama (73)

Vezikoüreteral reflünün uluslararası derecelendirilmesi:

1. Derece: Mesaneyi dolduran kontrast madde işeme esnasında ancak üreterin distal kesimine ulaşır.
2. Derece: Kontrast madde renal kalikslere kadar çıkar.
3. Derece: Üreter, renal pelvis ve kalikslerde orta dereceli dilatasyona rağmen, henüz renal kaliksler kntleşmemiştir.
4. Derece: Üreter, renal pelvis ve kalikslerdeki dilatasyonlar yanında renal kaliksler kntleşmiştir.
5. Derece: Reflünün bulunduğu tarafta ileri derecede hidroüreteronefroz ve kıvrıntılı bir üreter mevcuttur.

İdrar yolu enfeksiyonu gelişmesinin önlenmesi ile reflü nefropatisinin büyük ölçüde engellenebileceğinin anlaşılması ve izlemde önemli oranda spontan düzelmenin olduğunun bilinmesi nedeniyle konservatif izlem protokolleri gündeme gelmiştir. Yeni protokollerle reflünün cerrahi tedavisinde önemli oranda azalma olmuştur. Beş yaşından küçük çocuklarda iki veya tek taraflı 1-4 dereceli refllerde başlangıç tedavisi tıbbi olmalıdır. Daha ileri evreli VUR larda cerrahi tedavi planlanabilir.

2.4.3. Mikroorganizmaya ait faktörler

Bakteri sayısı arttıkça enfeksiyonun meydana gelmesi kolaylaşır. Enfeksiyon oluşturabilecek bakteri sayısı etkilenen bölgeye göre değişiklik gösterir. Böbrek medullasında pH düşük, osmolarite yüksek olduğu için lökosit fonksiyonları yetersizdir, bu nedenle medullada enfeksiyon gelişebilmesi için gerekli bakteri sayısı kortekste enfeksiyon yapabilecek bakteri sayısından çok azdır.

Virulans, mikroorganizmanın hastalık oluşturma yeteneğidir. Konağa giriş ve konağın primer savunma mekanizmalarından kaçış, konak hücrelerine tutunma (adhezyon), mikroorganizmaların çoğalması ve yayılması, konak hücrelere toksinlerle yada inflamatuvar cevapla zarar verme, konağın sekonder savunma mekanizmalarından kaçış bakteriyel patogenezin basamaklarını oluşturur (74).

En önemli virulans faktörü yapışma (adherans) özelliğidir. Üropatojenik bakteriler üroepitelyal reseptörlere bağlanarak, üriner sistemde anatomik ya da fonksiyonel bozukluk olmasa bile üst üriner sisteme ulaşabilirler. Üroepitelyal reseptörlere spesifik bağlanma, fimbria denilen (H antijeni) pililer ile olur (75).

Virulans faktörleri ile ilgili özellikle E.Coli üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. E.Coli'nin de en önemli virulans faktörü adherans özelliğidir. Üroepitelyal hücrelere yapışma kapsüldeki adhesinlerle veya P fimbria olarak da bilinen özel bir pili ile olur. P-fimbria E.Coli'nin kapsülünde bulunan endotoksinin daha fazla salınımına da aracılık eder. Piyelonefrite neden olan E. Coli'lerde P fimbria varlığı % 76-84 iken, bu oran sistite neden olanlarda % 19-23, asemptomatik bakteriüriye neden olanlarda % 14-18 ve feçesten izole edilenlerde ise %7-16 olarak bulunmuştur.

O antijeni, K antijeni (komplemanla lizisi ve fagositozu engellemede etkili), H antijeni (flagellar antijen), pili ile tutunma E.Coli'nin diğer virulans faktörleridir.

Anlatılan virülans faktörleri özellikle anatomik ya da fonksiyonel bozukluğu olmayan kişilerde görülen enfeksiyonlarda önemlidir. VUR ya da başka üriner sistem anomalisi olan hastalarda bu faktörlere sahip olmayan bakteriler de enfeksiyon etkeni olabilirler.

2.5. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Klinik Bulgular

Üriner sistem enfeksiyonlarının çocuklarda asemptomatik bakteriüriden semptomatik komplike piyelonefrite kadar oldukça geniş bir spektrum göstermesi ve ileride ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından hastanın klinik değerlendirilmesinin doğru olarak yapılması büyük önem taşır (76).

ÜSE'de klinik bulgular çocuğun yaşına, enfeksiyonun üriner sistemdeki düzeyine ve ağırlığına göre değişkenlik gösterir. Yenidoğan döneminde bulgular üriner sisteme özgü değildir. Yüksek ateş yada hipotermi, sarılık yada soluk grimsi cilt rengi, emmeme, beslenme bozuklukları, tartı alamama, huzursuzluk, konvülziyon gibi herhangi başka bir enfeksiyonda görülen bulgular vardır. İdrar yaparken ağlama ya da idrar yapamama gözlenebilir. Bu dönemde sepsis sıklıkla tabloya eşlik etmektedir. Kan ve idrar kültürlerinden elde edilen mikroorganizmalar % 30 oranında benzerlik göstermektedir.

Süt çocuklarında da çoğu kez tipik, özgül belirtiler yoktur. İştahsızlık, bulantı, kusma, tartı alamama, huzursuzluk, ağlama, ateş, meningismus, stupor, konvülziyon gibi belirtiler gözlenir.

Daha büyük çocuklarda sıklıkla üriner sisteme spesifik semptomlar görülür. Ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, bel ağrısı, yan ağrısı, kostovertebral bölgede duyarlılık artışı gibi üst ÜSE bulguları ve dizüri, idrar yapamama, sık idrar yapma, idrar kaçırma gibi alt ÜSE bulguları saptanabilir. Ancak dizürinin vajinit, uretrit gibi enfeksiyonlarda da görülebileceği unutulmamalıdır.

Çocuklarda piyelonefrit ve sistitin ayırt edilmesi kolay değildir. Ateş, bel ağrısı gibi bulgular piyelonefriti, idrar yapma bozuklukları sistitin varlığını düşündürse de ateşsiz piyelonefrit olabileceği gibi, idrar yapma bozuklukları fark edilmeyen sistit de olabilir. Ayrıca hiç belirtisiz seyreden üriner sistem enfeksiyonları da vardır. Çocukluk çağında klinik bulgularla enfeksiyonun yerleşim yerini saptamak son derece güç olabilir.

Alt ÜSE'de idrar kültüründe 100.000 koloni/ml ve daha fazla mikroorganizma üreyebilir. Sık idrara çıkma gereksinimi mesanedeki mikroorganizmaların kuluçka dönemini kısalttığı için bakteriyel sistit esnasında idrar kültüründe daha düşük sayıda koloni elde edilmesi şaşırtıcı değildir. Orta akım idrarı

veya kateterizasyonla alınan idrarda 10.000 koloni/ml veya daha az mikroorganizma üremesi enfeksiyonu gösterebilir. Sistitli hastaların çoğunda piyüri vardır. Üreme yoksa Adenovirus tip 11 veya 21'in neden olduğu viral sistit akla gelmelidir. Akut hemorajik sistitte sıklıkla Adenovirus etkindir. Adenovirus sistiti erkeklerde daha yaygındır, kendi kendini sınırlayan ve yaklaşık 4 gün süren hematüri ile birlikte.

Akut piyelonefrit, böbrek parankimi veya toplayıcı sistemin enfeksiyonu olup, çocuklardaki idrar yolu enfeksiyonunun en ağır şeklidir ve geriye dönüşümsüz renal parankimal zedelenme için büyük bir potansiyel oluşturur (77). Çoğu vakada lökositoz, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve / veya artmış C-reaktif protein (CRP) görülür. İdrar incelemesinde de lökosit silendirleri saptanır. Enfeksiyonun böbrek nedbeleşmesinden sorumlu olduğu çeşitli araştırmalar ile belirlenmiş olduğundan yeni skarların oluşması veya mevcut skarın ilerlemesi için enfeksiyonun varlığı şarttır. Akut piyelonefritin erken döneminde başlanan antibiyotik tedavisiyle böbrek nedbeleşmesinin önlenebileceği veya azaltılabileceği hem deneysel hem de klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Akut piyelonefrit akut morbiditesinin yanısıra böbreklerde kalıcı hasar bırakabilmesi bakımından da önemli bir enfeksiyon olması nedeniyle tanısı kesinleşmiş çocukların hastaneye yatırılmaları ve parenteral antibiyotiklerle tedavisi şarttır (75).

2.6. Tanı ve Değerlendirme

2.6.1. Öykü ve fizik muayene

Üriner sistem enfeksiyonlarında değerlendirme dikkatli bir öykü alınması ile başlar. Mesane boşalması ÜSE oluşmasında ve önlenmesinde önemli bir rol oynadığından ayrıntılı işeme öyküsü almak, altta yatan işeme disfonksiyonunu saptayabilmek açısından önemlidir. Kabızlığın da ÜSE için predispozisyon yarattığı bilindiğinden defekasyon alışkanlıkları da değerlendirilmelidir.

Vezikoüretal reflünün aile öyküsü de sorgulanmalıdır. VUR'un ailevi özelliği bilinmektedir. Kardeşlerin birinde ya da ebeveynde reflü öyküsü varlığında VUR için anlamlı bir risk oluştuğu gösterilmiştir.

Fizik muayenede öncelikle ağırlık ve boy ölçümleri yapılmalıdır. Fizik muayene bulguları sıklıkla nonspesifiktir. Nadiren enfekte hidronefrotik yada ksantogranulomatöz böbrek palpasyonla ele gelebilir. Kızlarda perine muayenesi ile nadiren ektopik üreter ağzı, ureterosel ve üretral akıntı görülebilir. Erkek çocuklarda testiküler muayenede epididimit ve epididimoorşit bulguları saptanabilir. Büyük çocuklarda kostovertebral açığı ve abdomenin palpasyonu ile ağrı saptanabilir. Ayrıca nörojen mesane ile birlikteliği olan lomber bölgedeki skarlar, sakral yağ yastıkları, gamzeler ayrıntılı olarak incelenmelidir (78).

Genital muayenede, erkekler meatus darlıkları ve fimozis, kızlar labial adhezyonlar ya da vulvovaginitis açısından değerlendirilmelidir. Enkoprezis ve enürezis ile birlikte olan işeme bozukluklarında ayrıntılı bir nörolojik muayene ile perineal ve alt ekstremitte reflekslerine bakılmalıdır. Lumbosakral muayene ile sakral dimpling, spinal anormallikler araştırılmalıdır. Öyküsünde şiddetli konstipasyon ya da enkoprezis olan çocuklarda rektal muayene yapılmalıdır.

2.6.2. Laboratuvar incelemeleri

İdrarın toplanması: ÜSE tanısı koyabilmek için hekimin şüpheli olması, kesin yönlendirici bulgu olmasa da idrar incelemesi yaptırarak hastayı değerlendirmesi gerekir. ÜSE tanısı uygun koşullarda alınmış idrar örneğinden yapılan idrar kültüründe anlamlı sayıda bakteri üremesi ile konulur. Doğru tanı koyabilmek, gereksiz tedavi ve incelemelerden kaçınabilmek ve tedavi gerektiren hastaları tedavisiz bırakmamak için idrar örneğinin doğru şekilde alınmış olması, dışarıdan bir bulaşma olamaması gerekir. Rutin olarak örnek dört şekilde alınır:

- 1-) Torba örneği
- 2-) Orta akım idrarı
- 3-) Sonda ile alınan idrar
- 4-) Suprapubik aspirasyon

Torba örneği: İdrar kontrolü gelişmemiş olgularda idrar torbasının üretra ağzını içine alacak şekilde sabunlu suyla temizlenerek, steril torbanın perineal bölgeye yerleştirilmesi ile idrar örneğinin alınmasıdır. Torba örneği en az travmatik fakat kontaminasyon riski nedeni ile en az güvenilen idrar alım şeklidir. Bu metod

kültür negatif olduğunda anlamlı bir yöntemdir. Kontaminasyon riski torbanın bağlı kaldığı sürenin uzamasına bağlı olarak arttığı için, bu uygulama ile 30 dakika içinde idrar alınamamışsa torba değiştirilmelidir. Süre 30 dakikayı geçmezse % 98 oranında sağlıklı sonuç alınabilir.

Orta akım örneği: İdrarını kontrol edilebilen çocuklarda en uygun idrar alma yöntemi üretra ağzı ve çevresi sabunlu suyla yıkanıp, sabun artığı kalmayacak şekilde bol su ile durulandıktan sonra akım ortası idrarın alınmasıdır. Bu şekilde periüretal bölgeye ulaşmış olan bakteriler ilk idrar ile atıldığından hatalı bir sonuçtan kaçınılmış olur, fakat bu yöntem ile alınan idrar örneğinin perineal bölgeye yakınlığı nedeniyle üretra etrafında kolonize olan bakterilerle kontamine olma olasılığı vardır. Bu nedenle çoklu mikroorganizma ve ÜSE etkeni olması beklenmeyen bir etkenin üremesi durumunda kontaminasyon düşünülmelidir.

Suprapubik aspirasyon yöntemi: Bulaşma riski olmadan mesaneden doğrudan idrar örneği alınabilir. Yenidoğan ve süt çocuklarında bu yöntem kolayca kullanılabilir. Aseptik koşullara dikkat edildiğinde komplikasyon ve bulaşma olmadan steril idrar örneği almanın en güvenilir yoludur. Bu nedenle az sayıdaki üreme dikkate alınmalıdır. Özellikle tekrarlanan kültürlerdeki farklı sonuçlarda bu yöntem oldukça yararlıdır. Sırtüstü yatan bir çocukta mesanenin dolu olduğu saptandıktan sonra, orta hatta, pubis simfizisin 1-2 cm yukarisından cilt temizliği yapıldıktan sonra, bir enjektör ile dik olarak 2-3 cm girilerek idrar örneği alınabilir. Bu yöntem herhangi bir enjeksiyon-punksiyon işleminden ağırlı değildir, komplikasyon nadirdir. En sık komplikasyonu %0.2-3.2 oranında gelişebilen hematüridir. Ultrasonografi eşliğinde yapılması güvenilirliği artırır. Barsak yaralanmasına neden olabileceğinden batın distansiyonu olan çocuklarda bu yöntem denenmemelidir. Suprapubik aspirasyon ile idrar örneği alınması ÜSE tanısında “**altın standart**” kabul edilmesine rağmen invaziv bir yöntem olduğundan çok yaygın değildir.

Sonda yöntemi: Psikolojik nedenler ve enfeksiyon bulaştırma riski nedeni ile nadiren kullanılan bir yöntemdir, diğer yöntemler ile başarılı olunamadığında kullanılır. İnfantlarda 5F, daha büyük çocuklarda uygun kayganlaştırıcı kullanılarak 8F polietilen feeding sonda kullanımı üretral travma ve kontaminasyon riskini minimale indirir (1).

Hangi yöntemle alınırsa alınsın idrar örneği ya hemen kültür ortamına ekilmeli ya da ekilene kadar 4 °C de saklanmalıdır.

İdrarın mikroskopik incelemesi: Pyüri ve bakteriüri ÜSE nin iki önemli bulgusudur. Pyüri santrifüj edilmiş idrar örneğinde mikroskop ile $\times 40$ büyütmede, her alanda > 5 lökosit görülmesi veya santrifüj edilmemiş idrarda erkeklerde > 10 lökosit/milimetreküp, kızlarda > 50 lökosit/milimetreküp saptanması anlamına gelir ve üriner inflamasyonun bir göstergesidir. Bakteriüri olmasına rağmen hastaların % 34-50`sinde piyüri olmayabilir. Ancak ateş, dehidratasyon, renal tüberküloz, nefrolitiazis ve mekanik irritasyon gibi bazı durumlarda da idrar kültüründe üreme olmadan piyüri saptanabilir. Santrifüje edilmeden; taze idrardan hazırlanarak gram boyası ile boyanan preparatların $100 \times$ büyütmeyle incelenmesi ile her alanda ortalama en az bir bakterinin görülmesi idrarın 1 mililitresinde 10 üzeri 5 ve daha çok bakteri varlığına eşdeğer sayılmaktadır (79). Mikroskopik olarak idrarın incelenmesi ÜSE düşünülen hastada yararlı olmakla beraber kesin tanı koydurucu değildir. Hastanın tedaviye verdiği yanıtın izlenmesinde klinisyene yardımcı olabilir.

İdrar mikroskopisinin duyarlılığı düşük olduğundan negatif olması ÜSE`yi ekarte ettirmez.

Lökosit esteraz: Piyüriyi saptamak amacıyla kullanılan hızlı bir tarama testidir. Lökosit esteraz dipstick testi nötrofiller içindeki esterazı saptayan histokimyasal bir yöntemdir. İdrarda mililitrede 10 ve üzeri sayıdaki lökosit saptamak için duyarlılığı %75-96 özgülüğü %94-98`dir. Ancak testin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez.

Nitrit testi: Normalde idrarda bulunan nitratın bakteriler tarafından nitrite indirgenmesi esasına dayanır. Bakterilerin nitratı nitrite dönüştürebilmesi için idrarın mesanede en az 4 saat beklemiş olması gereklidir. Test için en uygun numune tuvalet eğitimini almış çocuklar için sabah ilk idrardır (75). Ancak az sayıda bakteri ile oluşan enfeksiyonlarda yalancı negatiflik sık rastlanılan bir sorundur, testin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez.

Tablo 1: İdrar testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri (tek başına ve kombineli) (80).

Test	Duyarlılık (%)	Aralık	Özgüllük (%)	Aralık
Lökosit esteraz testi	83	(67-94)	78	(64-92)
Nitrit testi	53	(15-82)	98	(90-100)
Lökosit esteraz ve nitrit testi pozitif	93	(90-100)	72	(58-91)
Mikroskopi, lökositüri	73	(32-100)	81	(45-98)
Mikroskopi, bakteriüri	81	(16-99)	83	(11-100)
Lökosit esteraz testi, nitrit testi ve mikroskopi pozitif	99,8	(99-100)	70	(60-92)

İdrar kültürü: ÜSE tanısı uygun koşullarda alınmış idrar örneğinden yapılan idrar kültüründe anlamlı sayıda bakteri üremesi ile konulur.

Tablo 2: ÜSE tanısında idrar kültür kriterleri

İdrar alım yöntemi	Koloni sayısı	Enfeksiyon olasılığı (%)
Suprapubik aspirasyon	Gram (-) basil ;1 tane bile	% 99 üzeri
	Gram (+) kok; 1000-2000	% 95
Sonda	100.000 üzeri	% 95
	10.000-100.000	Enfeksiyon olabilir
	1000-10.000	Şüpheli, tekrarlar
	1000 altı	Enfeksiyon değil
Temiz işeme (erkek)	10.000 üzeri	Enfeksiyon olabilir
Temiz işeme (kız)	3 örnekte 100.000 üzeri	% 95
	2 örnekte 100.000 üzeri	% 90
	1 örnekte 100.000 üzeri	% 80
	50.000-100.000	Şüpheli, tekrarlar
	10.000-50.000	Semptomatikse tekrarlar
	10.000-50.000	Aseptomatikse enfeksiyon değil
	10.000 altı	Enfeksiyon değil

Enfeksiyonun yerinin belirlenmesi: ÜSE idrar kültürü ile kanıtlandığında alt veya üst üriner sistemin tutulup tutulmadığına karar verilmelidir. Akut dönemde enfeksiyonun yerleşim yerinin belirlenmesi seçilecek tedavi, tedavi süresi, üriner sistemin değerlendirilmesinde izlenecek yol ve hastanın daha sonraki izlemi açısından çok değerlidir. Ancak çocukluk çağında akut alt ve üst ÜSE'nin klinik ve laboratuvar bulgular ile ayırt edilmesi oldukça güçtür.

Küçük çocuklarda dizüri, sık idrara çıkma ve hafif ateş gibi sistit bulguları ile kostovertebral hassasiyet, titreme, yüksek ateş gibi piyelonefrit bulguları belirgin değildir ve genellikle bu yaş grubunda ÜSE lokalizasyonunda yetersiz kalmaktadır.

Laboratuvar çalışmalarında piyelonefritte lökosit değerinin, eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinin yüksek olduğu görülür. Ancak unutulmamalıdır ki; ESR ve CRP akut faz reaktanı olarak hareket ederler ve tüm inflamatuvar olaylarda yükselme eğilimi gösterirler (81). ESR kandaki eritrositlerin 1 saatteki çökme hızıdır. Eritrosit kitlesi, hacmi, şekli, hücreler arası kuvvetler ve plazma proteinleri ile ilişkilidir. Akut doku hasarı ve inflamasyondan 4-6 saat sonra CRP artar (82). ÜSE mukozal sitokin yanıtını tetiklediği için, ciddi ÜSE tanımlamasında ESR ve CRP yüksekliği faydalı olabilir (84).

Bakteriyel enfeksiyona karşı konakçı, birçok immun mekanizmanın devreye girmesiyle çeşitli inflamatuvar molekülleri dolaşıma salar ve bu moleküllerin, enfeksiyonun tanısı ve takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Enfeksiyon tanısı, bakteriyemi varlığı, hastalığın seyri ve mortalitesi açısından kullanılan bu belirteçler arasında tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 6 ve C-reaktif protein (CRP) bulunmaktadır. Bu belirteçler ile ilişkili ortak problem özgül olmamaları ve hastalığın şiddeti ile her zaman korelasyon göstermemeleridir (84). CRP karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir. Plazma konsantrasyonları normalde çok düşük düzeydedir ama travma, inflamasyon ve doku hasarı sonrası düzeyi birkaç kat artar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar saatler içerisinde CRP düzeylerinin hızla yükselmesine yol açar ve aynı zamanda CRP'nin salınımı için güçlü bir uyarıcıdır (85).

CRP'nin de novo hepatik sentezi tek bir uyarıcı sonrası çok hızlı başlar ve serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saat civarında 5 mg/L üzerine çıkar, 48 saat civarında ise pik serum konsantrasyonlarına ulaşır. CRP'nin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve CRP'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun tek belirleyicisi

sentez oranıdır, bu yüzden CRP üretiminin uyarılması patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır. CRP konsantrasyonu inflamasyon için çok yararlı bir nonspesifik biyokimyasal belirteçtir (86).

Genel olarak infeksiyonların erken ayırıcı tanısında yüksek oranda özgül ve duyarlı bir belirteç gereklidir. 1990 yılından itibaren sepsis ve bakteriyel infeksiyonlarda yükseldiği tespit edilen prokalsitonin gündeme gelmiştir. Prokalsitonin, son zamanlarda bakteriyel enfeksiyon göstergesi olarak tanımlanmıştır, normalde hiperkalsemiye yanıt olarak tiroid bezi C hücreleri tarafından salgılanan kalsitoninin bir prehormonu olup, normal koşullar altında, serum PCT düzeyleri düşüktür. PCT 116 amino asitten oluşan peptittir ve kalsitoninin ile aynı peptid dizisine sahiptir ancak PCT'nin herhangi bir hormonal aktivitesinin olup olmadığı bilinmemektedir (84). PCT düzeyinde, viral infeksiyonlar ve sistemik immunolojik hastalıklarda belirgin bir artış saptanmaz. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral infeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel infeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (87).

PCT sistemik infeksiyonun başlangıcından itibaren üç-dört saat içinde yükselir ve 8-24 saat içinde de plato değerlerine ulaşır (88,89). Prokalsitonin, spesifik proteaz tarafından yıkılır. Yaklaşık olarak 25-30 saat yarılanma ömrüne sahiptir (90,91).

Çocuklarda ve yenidoğanlarda prokalsitoninin akut piyelonefrit ve alt idrar yolu infeksiyonlarının ayırımında yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olması nedeniyle CRP ve beyaz küre sayımına göre daha yararlı olduğu saptanmıştır (92).

Bu nedenle çocuklarda piyelonefrit tanısı koymakta veya oral ya da intravenöz antibiyotik seçiminde prokalsitoninden yararlanılması söz konusudur.

Enfeksiyonun yerleşim yerinin belirlenmesinde yardımcı olabilecek laboratuvar çalışmaları içinde, idrarda beta 2 mikroglobulin ve laktat dehidrogenazın yüksek miktarda bulunması, antikor kaplı bakteri görülmesi de piyelonefrit lehine kabul edilen, ancak pratikte uygulanması kolay olmayan yöntemlerdir (7). Ağır enfeksiyonlarda kreatinin klirensinde azalma, serum üre ve kreatinin düzeylerinde azalma olabilir. Üst üriner sistem enfeksiyonlarında idrarın konsantre edilme

yeteneğinin ölçülmesi enfeksiyonu saptamada duyarlılığı düşük testler olarak kabul edilmektedir.

2.6.3. Görüntüleme yöntemleri

Tek bir enfeksiyonun bile böbrekte skar oluşumu ile sonlanabileceği, piyelonefritik atak sayısı ile böbrekteki skar oluşumu arasında doğru orantılı bir ilişkinin olduğu deneysel ve klinik verilerle kanıtlanmıştır. Bu nedenle günümüzde güncel eğilim, hangi yaş ve hangi cinsiyette olursa olsun, bütün çocukların ilk idrar yolu enfeksiyonu atağı sonrasında değerlendirilmesi gerektiği yönündedir (93).

ÜSE geçiren çocuklarda üriner sistemin görüntülenmesinin amaçları:

- 1) Üriner sistem taşlarını
- 2) Obstruktif üropatileri
- 3) Vezikoüreteral reflüyü
- 4) Böbrek parankim zedelenmesinin derecesini
- 5) Böbrek parankim zedelenme riski yüksek olan çocukları belirlemektir.

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarını değerlendirmede kullanılan görüntüleme yöntemleri hastanın yaşı, cinsiyeti, geçirdiği enfeksiyon sayısı ve enfeksiyonun anatomik lokalizasyonuna göre farklılıklar göstermektedir. Seçilen radyolojik tetkik;

- Akut idrar yolu enfeksiyonunu değerlendirmeli ve lokalize etmeli
- Renal hasarı göstermeli
- Genitoüriner anomali varsa ortaya çıkarmalı
- Zaman içinde üriner traktusda meydana gelebilecek değişiklikleri gösterebilmelidir.

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG): Kolay ulaşılabilir, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Üriner sistem taşları, nefrokalsinozis saptanabilir, böbrek boyutları hakkında fikir verir.

Genişlemiş böbreklerin varlığı ve ekojenite artışı akut piyelonefriti destekler. Reflü ve renal skar için yetersizdir.

Ultrasonografi (USG): ÜSE geçiren çocuklarda noninvazif olması nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ağrısız, noninvaziv, kolay uygulanabilir ve renal fonksiyonlardan bağımsız olması önemli özellikleridir. Böbrek

büyüklikleri, ekojenitesi ve konturları değerlendirilerek parenkimal hastalıklar hakkında bilgi edinilebilir. Üriner sistem taşları, üreteral dilatasyon, rezidü idrar, mesane duvar kalınlıkları ve trabekülasyonu, diğer batin ve pelvis organları kolaylıkla değerlendirilebilir. Deneyimli bir radyolog tarafından yapıldığı zaman fokal renal skar ve komplike olmayan duplikasyon dışında renal anomalileri saptamada intravenöz pyelografi kadar duyarlı bir yöntemdir. Uygulayan kişinin deneyimine bağlı olması ve akut inflamatuvar değişiklikleri saptama duyarlılığının düşük olması akut piyelonefrit tanısındaki değerini düşürmektedir.

İntravenöz piyelografi (IVP): IVP pelvikalisyel sistemin anatomik olarak görüntülenmesini sağlayan tek yöntemdir. Venöz sisteme verilen kontrast maddenin böbreklerde atılımı sırasında anatomik yapı ve böbrek fonksiyonu hakkında genel bilgiler verir. Küçük çocuklarda uygulamanın zor olması ve alınan radyasyon en önemli dezavantajlarıdır.

Voiding sistoüretrografi (VCUG): Özellikle vezikoüreteral reflü, enürezis, travma, duplikasyon, posterior üretral valv, üretral polipler, üreterosel, ureterin üretra içine ektopik açılımı, rektoüriner fistül, interseks anomaliler, nöropatik mesane, mesane divertikülü ve üretral striktürlerin araştırılmasında kullanılır. Mesane kateterizasyonu ve kontrast madde ile dolumunu gerektiren, invaziv bir yöntemdir. Yüksek VUR değerlendirilmesinde hala en değerli yöntemdir. İYE sırasında yapılması, enfeksiyonu üst üriner sisteme taşıma riski ve enflamasyona bağlı ortaya çıkan VUR'un yanlış yorumlanması nedeniyle, enfeksiyondan 4-6 hafta sonra uygulanması önerilmektedir (94). Ancak bazı hastalarda İYE sırasında oluşan geçici VUR'un saptanması da anlamlı olabileceğinden, özellikle sık İYE geçiren çocuklarda erken evrede idrar steril hale geldikten sonra VCUG çekilebileceği bildirilmiştir (95).

Radyonüklid sistografi: Alınan radyasyon dozu floroskopik VSUG sırasında alınan dozun %1'i kadardır. Bu teknikle 2. ve 5. dereceler arası reflüler görüntülenebilir.

Ancak 1. derece reflüleri, mesanenin ve uretranın (Posterior üretral valv gibi) yapısal anomalilerini değerlendirmede yetersizdir. Kız hastaların tetkik ve takibinde, VUR'lu kardeşlerin taranmasında kullanılabilir (95).

Sintigrafi: Renal parankimin görüntülenmesi için ^{99m}Tc ile işaretli dimerkaptosüksinik asit (^{99m}Tc DMSA) ve MAG-3 (mercaptoasetiltriglisin) kullanılır. Akut piyelonefritte sadece izotopik madde tutulumu azalırken kalıcı renal skarlarda tutulumda azalmaya hacim kaybı da eşlik eder. Akut dönemde tutulumda azalma olan hastaların %50'sinde 4-6 ay sonra yapılan sintigrafiler doğal izlenir. Akut piyelonefritte oluşan hasarın skar olarak değerlendirilebilmesi için 4-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. ^{99m}Tc -DMSA ile renal kortikal sintigrafi üriner enfeksiyonlu çocuklarda renal hasarı tanımlamada ve iyileşmeyi ve/veya kalıcı hasarı belirlemede kullanılan bir yöntemdir. DMSA sintigrafisinin akut piyelonefritin erken tanısı ve lokalizasyonunu belirlemedeki duyarlılığı %91 özgülüğü ise %99 bulunmuştur (96). ^{99m}Tc -DMSA güçlü bir şelatlayıcı ajan olarak kullanılan dimerkaptosüksinik asidin teknesyum- 99m ile işaretlenmesiyle elde edilmektedir. ^{99m}Tc -DMSA tutulumunun renal kan akımı ve renal doku miktarı ile doğru orantılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (97). İntravenöz yoldan verildikten sonra %90'ı plazma proteinlerine, %0-5 arasında değişen oranlarda da eritrositlere bağlanmaktadır (98). Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle glomerüler filtrasyona çok az geçmekte büyük oranda renal parenkimde tutulmaktadır. ^{99m}Tc -DMSA %5-10 oranında böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılırken, verilen dozun yaklaşık yarısı uzun süre (yaklaşık 6 saat) böbrek parenkim hücrelerinde lokalize olur (99,100). Avrupa Nükleer Tıp Birliği Pediatrik Çalışma Grubu'nun önerdiği dozlar kullanılarak yapılan DMSA sintigrafisinde tüm yaş gruplarında maruz kalınan radyasyon dozu çalışma başına 0,9 mSv'dir (101). Normalde fonksiyone eden renal kortekste homojen DMSA dağılımı gözlenir. Fonksiyone etmeyen kortekste, medulla ve toplayıcı sistemde DMSA tutulumu gözlenmez. Akut piyelonefritte ^{99m}Tc -DMSA uptake'indeki azalmanın patofizyolojik mekanizmasının multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kortikal ^{99m}Tc -DMSA uptake'i renal kan akımına ve proksimal tübüler hücre membranı transport fonksiyonuna bağlıdır. Bunlardan herhangi birinde veya her ikisinde gelişen bir patoloji DMSA uptake'inde fokal veya diffüz azalma ile sonuçlanır. Primatlarda yapılan deneysel çalışmalarda akut piyelonefrite karşı erken dönemde oluşan inflamatuvar yanıtta iskemi varlığı, indirekt bir kanıt olan yükselmiş renal ven renin düzeyi ile gösterilmiştir. Bu nedenle akut enflamasyon alanındaki azalmış DMSA uptake'i hem fokal tübüler hücre disfonksiyonunu hem de iskemiye yansıtabilir (96).

DMSA sintigrafisinde akut piyelonefrite ait bulgular genellikle tek veya multipl, fokal, yumuşak kenarlı, kontur deformitesi veya hacim kaybı olmadan radyofarmasötik tutulumunun azalması veya tamamen kaybolması ile ortaya çıkar. Lezyonların büyük çoğunluğu üst veya alt pollerde meydana gelirken, böbrek orta zonu da sıklıkla etkilenir. Büyümüş böbrekte diffüz olarak azalmış DMSA tutulumu akut piyelonefritte daha az rastlanan sintigrafik bulgulardan birisidir. Matür bir kortikal skar DMSA sintigrafisinde genellikle kontraksiyon ve etkilenen korteksde volüm kaybı ile birlikte dir. Bu kortikal incelme renal konturda yassılaşıma veya kama şeklinde defekt olarak da belirginleşebilir. Matür skarın sintigrafik bulguları lezyonun şiddet, süre ve lokalizasyonuna bağlıdır. DMSA sintigrafisinde akut piyelonefrite bağlı lezyonlar ile kronik skarların ayırıcı tanısında deneyim ve klinik bulgular çok önem kazanmaktadır. Ayrıca geçici DMSA defektleri hastalığın akut döneminin 3-4 ay sonrasına kadar kalıcı olabilmekte, 6-12 ay sonrasına kadar değişim gösterebilmektedir. Değişik çalışmalarda akut dönemde DMSA sintigrafilerinde anormal bulgular saptanan böbreklerin 6 aylık bir süre içerisinde %20-50 arasında değişen oranlarda normale döndüğü bildirilmektedir (102-105).

DMSA ile böbrekte hasar saptandığı takdirde diferansiyel fonksiyonların saptanması için çalışmaya MAG3 diüretik renografi de eklenebilir. Hidronefrozu olan yenidoğan ve küçük bebeklerde diüretik renogramın IVP karşısında tartışılmaz bir üstünlüğü vardır (12).

Bunun nedenleri:

1. Yenidoğanın böbrek fonksiyonlarındaki immatürite IVP ile toplayıcı sistemin iyi biçimde görüntülenmesini engeller.
2. İnce barsakları gazlı olduğundan iyi kalitede görüntü elde etmek zordur.
3. Her iki böbreğin fonksiyonlarını karşılaştırmalı ve sayısal değerlerle ifade ettiğinden IVP ye göre böbrek fonksiyonlarını çok daha güvenilir tanımlar.

Özellikle ultrasonografik olarak 3. ve 4. derecede hidronefrozu olan bebeklerde mutlaka yapılması gerekli olan bir çalışmadır. Bu nedenle, hidronefrotik böbreğe ne zaman müdahale edilmesi gerektiğine Teknesyum 99 dietilentriaminpentaasetikasit (99mTcDTPA) veya merkaptoasetil triglisin (MAG3) ile yapılacak diüretik renogramdaki diferansiyel böbrek fonksiyonunun başlangıçtaki

ve izlem sırasındaki değişikliklerine bakılarak karar verilmesi güvenilir bir yaklaşımdır.

Retrograd pyelografi: Nadiren gerek duyulan bu işlem, genellikle sistoskopi eşliğinde, sıklıkla üreterin taş veya başka bir nedenle tıkalı olduğu durumlarda yapılır. Üretere sistoskopi kateter yerleştirildikten sonra kontrast madde verilir ve oblik filmler çekilir.

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans: ÜSE'nin rutin değerlendirilmesinde bu iki yöntemin de pratik kullanımı yoktur. Komplike enfeksiyon varlığında diğer yöntemlerle tanı konamıyor ise renal anomalilerin gösterilmesi ve hastalığın yayılımı ile ilgili bilgi verebilir (106).

ÜSE'de görüntüleme kimlere, ne zaman, hangi yöntem? soruları halen tartışmalıdır. Eichenwald ÜSE saptanan çocuklarda aşağıdaki hastalara görüntüleme önermiştir (107);

- Beş yaşından küçük febril ÜSE geçirenler
- Üç yaşından küçük ilk febril ÜSE geçiren kız çocukları
- Erkek çocuklarda herhangi bir yaşta geçirilen ÜSE'den sonra
- Tekrarlayan ÜSE'den sonra
- Tedaviye yanıtız ÜSE'den sonra.

Evans'ın 2006 yılında yaptığı derlemede ÜSE de yüksek riskli hastalar; iki yaşından küçük olanlar, piyelonefrit, sepsis bulguları gösterenler, tekrarlayan ÜSE olan olgular, inkontinans ya da işeme bozukluğu gelişen hastalar, öykü veya fizik muayene bulgularında (antenatal, kişisel ya da ailesel) VUR dahil idrar yolu anomalisi saptanan olgular olarak belirlenmiştir. Bu grup hastaların tümüne üriner USG çekilmesi, ek araştırmaların yönlendirilmesini ise üriner USG ve klinik değerlendirme sonuçları ile değerlendirilmesini önermiştir (108):

DMSA taraması:

- Eğer hasta 2 yaşından küçükse
- USG taraması anormal ise
- Akut piyelonefrit var ise (rezidüel skar oluşumunun belirlenmesi için DMSA ertelenir)

VSU:

- Hasta bir yaşımdan küçük
- Profilaktik antibiyotiklere rağmen tekrarlayan ÜSE var
- VUR (1-3) veya mesane çıkışı obstrüksiyonu (herhangi bir yaş) düşündüren

USG bulguları mevcut ise önerilir.

Üriner sistem enfeksiyonlarına yaklaşımda Royal College of Physicians'ın ÜSE taramasındaki önerileri ise (109,110)

1 yaşın altındakilere:

- Renal USG
- DMSA
- VSU

1-7 yaş arasına:

- Batın grafisi
- Renal USG
- DMSA

7 yaştan sonra:

- Batın grafisi
- Renal USG

1-7 yaş arasındaki çocuklara şu durumlarda VSU önerilmektedir; taramalarda herhangi bir anormallik saptanması, akut piyelonefrit öyküsünün olması, reflü ya da reflü nefropati aile öyküsü olması, tekrarlayan ÜSE öyküsü varlığıdır.

Tüm bu verilerin ışığında ilk kez ÜSE geçiren ve uygun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, zayıf idrar akışı olan ve batında kitle ele gelen çocuklarda üriner sistem USG mutlaka uygulanmalıdır. VSU çekimi ise invaziv bir girişim gerektirdiği için, profilaksi tedavisi VUR varlığına dayandırılacaksa önerilmelidir. I veya II. derece VUR olan çocuklarda uzun dönem profilaktik antibiyoterapi riskleri muhtemelen yarara oranla ağır basmaktadır. III. derece ve üzerinde VUR olan çocuklar ise üst ÜSE açısından artmış riske sahip oldukları için uzun dönemde profilaktik antibiyoterapiden fayda görebilirler (111).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2011 yılında yayımlanan güncellemesinde , ilk kez ateşli ÜSE geçiren çocukların değerlendirilmesinde, anatomik anormallikleri (özellikle obstrüksiyon) ekarte etmek için USG yapılması önerilmektedir. Yine aynı

güncellemede VSUG ilk kez ateşli ÜSE geçiren çocukların değerlendirilmesinde rutin olarak önerilmemekte, USG de hidronefroz, skar, yüksek dereceli VUR veya obstrüksiyon düşündürülen bulgular varsa uygulanması önerilmektedir (112).

2.7. Tedavi ve İzlem

Zamanında tanınıp uygun antibiyotiklerle yeterli süre tedavi edilmeyen ÜSE parankimal skar, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine sebep olabileceğinden uygun tedavi ve izlem çok önemlidir. Tedavinin amaçları akut infeksiyonun temizlenmesi, komplikasyonların önlenmesi ve kalıcı renal hasardan korunmadır. Tedavinin başarısını belirleyen faktörlerin başında mikroorganizmaların antibiyotiğe duyarlılığı, antibiyotik konsantrasyonu ve tedavi süresi gelir. Duyarlılık testlerine göre antibiyotik seçimi en uygun yaklaşım gibi düşünülebilir. Ancak kültür ve antibiyogram sonuçlarının 48-72 saatten önce elde edilmemesi ve özellikle küçük çocukların bu süre içerisinde tedavisiz kalmalarının böbrek hasarı gelişimi açısından riskli olması nedeni ile ÜSE düşünülen bir çocukta antibiyogram sonuçları beklenmeden antibiyotik tedavisine başlanması gerekir.

Yapılan çalışmalar akut piyelonefrit tedavisinde üç günden fazla gecikmenin parankim zedelenmesini arttırdığını göstermektedir. Bu nedenle sebebi açıklanamayan ateşli olan küçük çocuklarda idrar analizi ve idrar kültürü mutlaka istenmeli ve ÜSE saptanır saptanmaz antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır (113).

ÜSE tedavisi çocuğun yaşına ve hastalığın şiddetine göre değişiklik gösterir. ÜSE geçiren 3 ay altı infantların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi, daha büyük yaştaki çocuklar için ise infeksiyonun komplike olup olmadığına göre karar verilmesi gereklidir (78). Yüksek ateş (>39 C), klinik olarak hasta ya da toksik görünüm, devamlı kusma, orta veya şiddetli dehidratasyon ve huzursuzluk komplike ÜSE'yi düşündürür. Komplike olmayan ÜSE olan çocukta ise ateşli olmasına rağmen hasta görünümü yoktur, dehidratasyon mevcut değildir yada hafiftir, oral sıvı ve ilaçları alabilir ve huzursuzluk yoktur.

Hastaneye yatırılarak geniş spektrumlu parenteral tedavi uygulanması gereken durumlar:

- İki-üç ayın altındaki bebekler
- Oral alımı tolere edemeyen hastalar
- Sistemik enfeksiyon bulgularının olması
- İmmun yetmezlik durumunun olması

Üç aydan küçük bebeklerin tedavisi : Bu yaş grubundaki hastalar hastaneye yatırılarak parenteral tedavi ile izlenmelidir. Genellikle ilk seçenek olarak önerilen parenteral ampisilin ve aminoglikozid (iv veya im) kombinasyonudur, 3. kuşak sefalosporin ile birlikte aminoglikozid kombinasyonu da başka bir seçenek olabilir (78, 114). Seftriakson yarılanma ömrünün uzun olması sebebiyle ÜSE tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç olabilir ancak yenidoğanlar ve hiperbilirubinemisi olan bebeklerde kaçınılmalıdır. Aminoglikozidlerin ototoksik ve nefrotoksik yan etkilerine dikkat edilmeli, tedaviye başlamadan önce ve sonrasında günlük olarak serum kreatinin düzeyleri ölçülmelidir. Aminoglikozitler ile tedavi özellikle Pseudomonas'a karşı etkilidir ve idrarın sodyum bikarbonat ile alkalizasyonu aminoglikozitlerin üriner sistemdeki etkisini artırır (1).

Hasta tedavinin 48. saatinde değerlendirilmeli, iyileşme varsa tedaviye devam edilerek 10-14 güne tamamlanmalı, iyileşme yoksa antibiyograma göre tedavi tekrar düzenlenmelidir.

ÜSE tedavisinde parenteral yoldan verilebilecek bazı antibiyotikler ve dozları tablo 2'de gösterilmiştir (80).

Tablo 3: ÜSE nin parenteral tedavisinde kullanılan bazı ampirik antimikrobiyal ajanlar (80).

Antibiyotik	Doz
Seftriakson	75 mg/kg/gün, tek doz
Sefotaksim	150 mg/kg/gün, 6-8 saatte bir
Seftazidim	100-150 mg/kg/gün, 8 saatte bir
Gentamisin	7,5 mg/kg/gün, 8 saatte bir
Tobramisin	5 mg/kg/gün, 8 saatte bir
Piperasilin	300 mg/kg/gün, 6-8 saatte bir

Uygun tedavi ile idrar 24-48 saat içinde steril hale gelir, ateş ve diğer klinik bulgular 2-3 günde düzelir, piyüri 3-4 günde kaybolur. CRP 4-5 günde, ESR 2-3 haftada normale döner, idrar konsantrasyon defekti 2-3 ayda düzelir (95).

Üç aydan büyük çocukların tedavisi: Kusma, ishal, dehidratasyon ve bilinen bir anatomik obstruksiyonu olmayan ve akut piyelonefrit düşünülmeyen olgularda tedaviye oral yoldan başlanır. Genellikle kültür öncesi ilk seçenek olarak trimetoprim + sulfometoksazol yada sefalosporinler (sefprozil, sefpodoksim, sefalekssin, sefuroksim, sefiksim) önerilmektedir (95). Oral tedavide amoksisilin+klavulonik asit diğer seçenektir. Alt üriner sistem enfeksiyonu olan olgularda 7-10 günlük tedavi yeterli olmaktadır (115).

Hastada $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş, kusma, yan ağrısı gibi bulgular mevcutsa, akut piyelonefrit düşünülüyorsa, hasta hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotik ve sıvı tedavisine başlanmalıdır. Genellikle ampicilin + gentamisin yada 3. Kuşak sefalosporin + aminoglikozid önerilmektedir. Üç aydan büyük, komplike olmayan ÜSE’de 1-2 günlük parenteral tedavinin ardından geniş spektrumlu oral antibiyotik ile 10 -14 gün tedaviye devam edilebilir. Oral tedavide kullanılan ilaçlar tablo 3’de gösterilmiştir (80).

Tablo 4: ÜSE’nin oral tedavisinde kullanılan bazı ampirik antimikrobiyal ajanlar (80).

Antibiyotik	Doz
Amoksisilin-klavulonat	20-40 mg/kg/gün, 3 dozda
Trimetoprim-sulfametoksazol	6-12 mg/kg/gün, Trimetoprim dozu, 2 dozda 30-60 mg/kg/gün, Sulfametoksazol dozu, 2 dozda
Sefiksim	8 mg/kg/gün, tek doz
Sefpodoksim	10 mg/kg/gün, 2 dozda
Sefprozil	30 mg/kg/gün, 2 dozda
Sefuroksim-aksetil	20-30 mg/kg/gün, 2 dozda
Sephalekssin	50-100 mg/kg/gün, 4 dozda

Oral Nitrofurantoin (5-7 mg/kg/gün, 3-4 dozda) de oldukça etkili bir ajandır, fakat renal dokuda belirgin bir konsantrasyona ulaşamadığı için, febril ÜSE’de

kullanılmamalıdır. Siprofloksasin on sekiz yaşından büyük hastalarda rezistan mikroorganizmalara karşı alternatif bir ajandır. Bununla birlikte çocuklarda florokinolonların klinik kullanımı potansiyel kıkırdak hasarı nedeniyle sınırlandırılmalıdır (1).

Bakteriyel sistit tedavisinde idrar kültürü ve antibiyogram beklenmeden ampirik olarak antibiyotiklere başlanabilir. Hastaların çoğunda 2-3 günlük antibiyotik tedavisi sonucu klinik yanıt alınır ve 5-7 günlük tedavi yeterli olur. Eğer 3 günlük tedavi sonrasında klinik iyileşme sağlanmadıysa yeni bir idrar incelemesi ve kültürü alınmalıdır.

ÜSE’de, tedavi bitiminden 1 hafta sonra yapılan idrar kültürü idrarın steril kaldığını garantiler, fakat rutin olarak gerekli değildir (1).

ÜSE öyküsü olan her çocuk anatomik bozukluklar açısından tüm değerlendirmeleri tamamlanıncaya kadar antibiyotik profilaksisi almalıdır. Ayrıca 3-6 ayın altındaki tekrarlayan ÜSE geçiren infantlar, vezikoüreteral reflüsü olan çocuklar, kısmi obstruksiyonu olan çocuklar, immunsupresif tedavi alan yada immun yetmezliği olan çocuklara antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır (115). Asemptomatik bakteriürisi olan çocuklarda işeme disfonksiyonu yoksa ve anatomik bir patoloji saptanmamışsa piyelonefrit riski çok düşüktür, bu çocukların tedavi edilmeleri şart değildir. Ancak işeme disfonksiyonu olan çocukların tedavi edilmeleri, profilaksi programına alınmaları ve en önemlisi işeme disfonksiyonu açısından eğitilmeleri gerekir.

Uzun süreli antibiyotik kullanımı olan hastalarda, intravenöz kateteri olan çocuklarda, parenteral alimantasyon uygulananlarda ve immunsupresif hastalıklarda fungal ÜSE görülebilir. Bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi 100.000 koloni/ml’den fazla üreme olursa tedavi edilmesi önerilmektedir. Tedavide 24-48 saat Amfoterisin B intravezikal irrigasyonun etkili olduğu bildirilmiştir. Sistemik enfeksiyonda parenteral Amfoterisin B’nin 10-14 gün süre ile kullanımı önerilmekte ve flukonazolun da aynı derecede etkin olduğu bildirilmektedir (116).

Tablo 5: ÜSE’de profilaksi amacıyla kullanılan bazı antibiyotikler ve dozları (75) :

Antibiyotik	Doz
Nitrofrontain	1-2mg/kg/gün
Trimethoprim+sulfomet	2mg/kg/gün
Trimethoprim	2mg/kg/gün
Sefalekssin	5-10mg/kg/gün
Sefadroksil	3-5mg/kg/gün
Sefiksim	1-2mg/kg/gün

(profilakside ilaçlar günde 1 kez ve gece yatmadan önce alınmalıdır.)

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma; 01/07/2010-12/04/2012 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne, ateş şikayeti ile başvuran, ateş odağı bulunamayıp üriner sistem enfeksiyonu düşünülen, yapılan idrar kültüründe üremesi saptanarak üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulan, daha önce hiç idrar yolu enfeksiyonu tanısı almamış, 3 ay-16 yaş arası 51 hasta üzerinde yapıldı.

Ateş şikayeti ile başvuran ve öykü ve fizik muayenesi ile ÜSE düşünülen tüm hastalara tam idrar tahlili yapıldı; piyüri ve nitrit pozitifliği saptanan 91 hastadan idrar kültürü istendi, tam kan sayımı, sedimentasyon ve CRP çalışılması için kan alınarak laboratuvara gönderildi, interlökin-6, interlökin-8 ve prokalsitonin için kan örnekleri alındı, bu kanlar daha sonra çalışılmak üzere santrifüj edildikten sonra serum kısımları ayrılarak – 80 dereceye kadar dondurulup saklandı. İdrar kültüründe üreme olmayan, idrar kültürü kontamine örnek olarak değerlendirilen, tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda idrar kültürü torba ile alınan, sonda ile veya suprapubik idrar kültürü alınmasına engel anatomik bozukluğu olan ve ailesi onay vermeyen 40 hasta, çalışma dışında bırakıldı. Hastaların ebeveynlerine çalışma hakkında yazılı bilgi veren bilgilendirilmiş onam formu okutularak imzalatıldı.

Aksiller ısının 38⁰C ve üzerinde olması ateş olarak kabul edildi. İdrar kontrolü olan hastalarda orta akım idrar kültürü, olmayan hastalarda idrar katateri ile ya da suprapubik yöntem ile idrar kültürü alındı. Orta akım idrarda 10 üzeri 5, katater kültüründe 10 üzeri 4 ve üzerindeki üremeler, suprapubik aspirasyonla alınan kültürlerdeki tüm üremeler pozitif kabul edildi.

Tüm hastalara ilk başvuru anında hastanemiz radyoloji kliniğinde üriner sistem ultrasonografisi yapıldı. İdrar kültüründe üremesi olan hastalara akut piyelonefrit ve alt üriner sistem enfeksiyonu ayırıcı tanısının yapılabilmesi için, BEÜ tıp fakültesi nükleer tıp kliniğinde, ilk 7 gün içerisinde DMSA sintigrafisi yapıldı. Böbreklerde normal radyoaktif madde uptake inin olması normal DMSA incelemesi olarak tanımlandı. Böbrek boyutlarında değişiklik olmaksızın veya böbrek boyutlarında değişiklik ile birlikte, fokal veya multifokal azalmış uptake olması anormal DMSA incelemesi olarak tanımlandı. DMSA sonuçlarına göre hastalar alt

üriner sistem enfeksiyonu (grup 1) ve akut piyelonefrit (grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Radyoloji kliniğinde 4-8 hafta sonra voiding sistoüretrogram görüntülemesi yapıldı. VUR saptanan hastalar uluslararası sınıflama sistemine göre derecelendirildi. USG cihazı olarak GE Logiq 9 (GE Healthcare, Milwaukee, Wisc) marka cihaz, VSU değerlendirilmesinde Philips marka Tele Diagnost model cihaz, DMSA değerlendirilmesine Philips-Adaa marka Forte model şift dedektörlü Gama Kamera cihaz kullanıldı.

Hedeflenen sayıda olguya ulaşıldığında, daha önceden dondurularak saklanmış olan serumlardan PCT düzeyi ölçümü BEÜ Biyokimya Araştırma Laboratuvarında, IL-6 ve IL-8 düzeyi ölçümleri BEÜ İmmünoloji Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Örnekler çalışılacağı zaman oda ısısında çözünmeye bırakıldı. IL-6 ve IL-8; eBioscience ticari ELİSA kiti kullanılarak, PCT; miniVIDAS cihazında B.R.H.A.H.M.S PCT ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) tekniği kullanılarak, önerilen prosedüre uygun olarak çalışıldı. CRP; BEÜ İmmünoloji Araştırma Laboratuvarında BN Prospec cihazında ticari nefelometrik kiti kullanılarak, sedimentasyon; BEÜ Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında Vacuplus ESR-120 cihazı kullanılarak, CBC; BEÜ Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında Coulter LH 780 Analyzer marka cihaz kullanılarak önerilen prosedüre uygun olarak çalışıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 ve Medcalc 7.2.1 paket programları kullanıldı. Veri setinde yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Sürekli değer alan ölçüm değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen ölçüm değişkenlerinin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson, Yates düzeltilmiş ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. Nötrofil, CRP ve ESR değişkenlerinin gruplara göre cutoff değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanıldı. Çalışmanın tüm istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma, BEÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul tarafından 01/07/2010 tarihli toplantısında onaylanmıştır.

Çalışma, BEÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Güvenliği Komitesi tarafından 25/05/2010 tarihli toplantısında onaylanmıştır. Çalışmanın kişilerin yıllık doz sınırlarını aşmayacağı kararı verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma; 01/07/2010 - 12/04/2012 tarihleri arasında B.E.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, 3 ay-16 yaş arası 51 hasta üzerinde yapıldı.

Tablo 6: Hastaların kliniksel özellikleri

	Sistit n=28	Piyelonefrit n=23	p değeri
Yaş (ay)	27,54 ± 36,17	51,9 ± 48,21	0,73
Cinsiyet Kız/erkek	17/11	15/8	0,968
Mikroorganizma E.coli/diğerleri	19/9	20/3	-

Hastaların 32' si kız (%62,7) 19' u erkek (%37,3) idi. Cinsiyet açısından akut piyelonefritli hastalar ile alt üriner sistem enfeksiyonlu hastalar arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,968). Grup 1'in yaş ortalaması 27,54 ± 36,17 ay, Grup 2'in yaş ortalaması 51,9 ± 48,21 ay idi (p=0,73).

Tablo 7: Akut piyelonefrit ve sistitli hastaların semptomlara göre incelenmesi

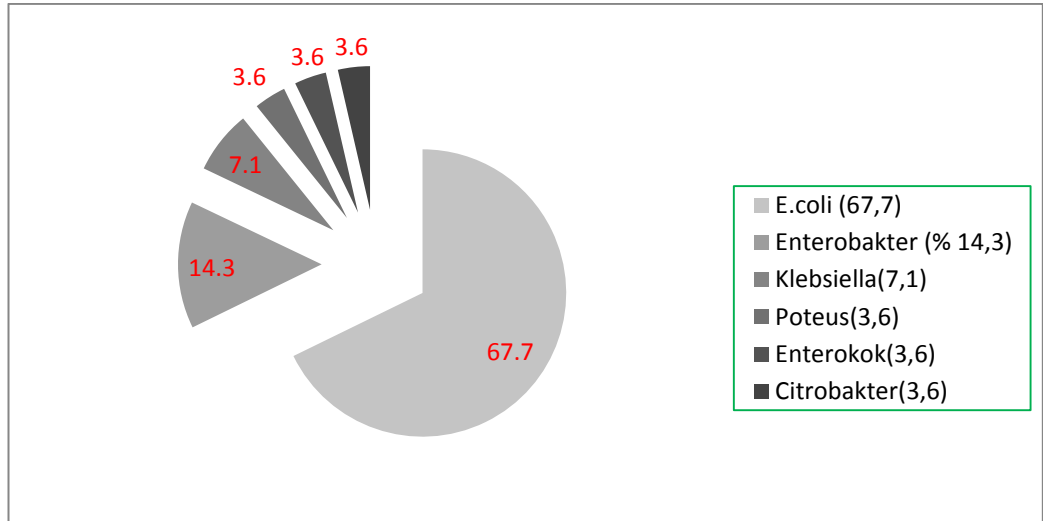
	Sistit n (%)	Piyelonefrit n (%)	Toplam n (%)	p değeri
Karın Ağrısı	6 (% 12,2)	12 (% 23,0)	18 (% 17,8)	0,046
Kusma	6 (% 12,2)	14 (% 26,9)	20(%19,8)	0,010
İdrar yaparken ağlama	5 (% 10,2)	2 (%3,8)	7(%6,9)	0,436
Huzursuzluk	14 (% 29,0)	9 (% 17,3)	23(%22,8)	0,622
Dizüri	6 (% 12,2)	1 (%1,9)	7(%6,9)	0,112
İştahsızlık	6 (% 12,2)	10 (% 19,2)	16(%15,8)	0,166
Sık idrar yapma	3 (% 6,1)	0 (%0)	3(%2,9)	0,242
İdrarda renk değişikliği	1 (% 2,0)	2 (%3,8)	3(%2,9)	0,583
İdrarda koku değişikliği	0 (%0)	2 (%3,8)	2(%1,9)	0,198
Kabızlık	2 (% 4,0)	0 (%0)	2(%1,9)	0,495

Ateşe ek olarak sırasıyla en sık huzursuzluk (%22,8), kusma (%19,8) ve karın ağrısı semptomları (% 17,8) eşlik ediyordu. Kusma ve karın ağrısı semptomlarının piyelonefritli hastalarda istatistiksel anlamlı daha sık görüldüğü saptandı.

Tablo 8: Akut piyelonefrit ve sistitli hastalarda üreyen bakteriler

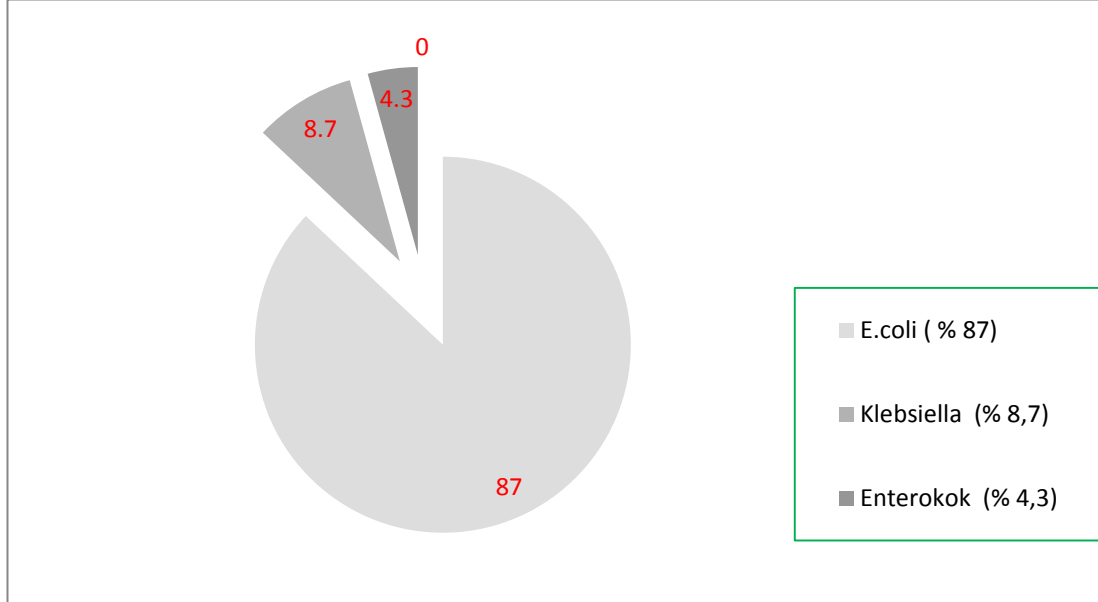
Bakteri adı	Sistit n(%)	Piyelonefrit n(%)	Toplam n(%)
E.Coli	19 (%67,9)	20 (%87,0)	39 (%76,5)
Klebsiella	2 (% 7,1)	2 (% 8,7)	4 (%7,8)
Enterobakter	4 (% 14,3)	0(%0)	4 (%7,8)
Enterokok	1 (% 3,6)	1 (% 4,3)	2 (%3,9)
Proteus	1 (% 3,6)	0 (% 0)	1 (%2,0)
Citrobacter	1 (% 3,6)	0 (% 0)	1 (%2,0)

Kültürde üreyen mikroorganizmalara göre dağılımlara bakıldığında ise patojenlerin % 76,5'inin E.coli, % 7.8'inin Klebsiella spp., % 7.8'inin Enterobakter, % 2' sinin Enterokok spp., % 1'inin Proteus spp., % 1'inin Citrobacter olduğu saptandı.



Şekil 4: Sistitli hastalarda üreyen bakteriler

Alt üriner sistem enfeksiyonu grubunun % 67,7 sinde E.coli , % 14,3'ünde Enterobakter, % 7,1'inde Klebsiella spp., % 3,6 sında Proteus spp., % 3,6 sında Enterokok spp., % 3,6 sında Citrobacter ürediği görüldü.



Şekil 5: Akut piyelonefritli hastalarda üreyen bakteriler

Üst üriner sistem enfeksiyonu grubunun % 87,7 sinde E.coli, % 8,7'sinde Klebsiella spp., % 4,3'ünde Enterokok spp. ürediği görüldü.

Tablo 9: USG bulguları

		Sistit n (%)	Piyelonefrit n (%)	Toplam n (%)	p değeri
USG	Normal	25 (%89,2)	22 (% 95,6)	47 (%92,1)	0,617
	Kalkül	1(%3,6)	0(0)	1(%2,0)	
	Pelvikaliyektazi	1(%3,6)	0(0)	1(%2,0)	
	Hidronefroz	1(%3,6)	1(4,4)	2(%3,9)	
Toplam n (%)		28 (%100,0)	23(%100,0)	51(%100,0)	

Bütün hastalara üriner sistem ultrasonografisi çekildi, alt üriner sistem enfeksiyonu grubunun 3'ünde, üst üriner sistem enfeksiyonu grubunun 1'inde patoloji saptandı. Patoloji saptanan sistitli hastaların 1'inde sol böbrek inferior polde milimetrik ekojenik görünüm, kalkül izlendi, 1sistitli hastada sağ böbrekte minimal

pelvikaliektazi, diğesinde ise bilateral grade-1 hidronefroz saptandı, bu iki hastanın VSUG incelemesi normal olarak değeriendirildi.

USG de patoloji saptanan piyelonefritli hastada ise sol böbrekte grade-1 hidronefroz saptandı, bu hastanın VSUG incelemesi normal olarak değeriendirildi.

Tablo 10: Akut piyelonefritli ve sistitli hastalarda inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

	Sistit (n=28)	Piyelonefrit (n=23)	p değeri
Beyaz Küre Sayısı /mm ³	12950,00 (5900-37300)	13100,00 (7300-19800)	0,940
Nötrofil Sayısı /mm ³	48,00 (0-84)	68,00 (20-82)	0,014
CRP(mg/l)	1,0 (1,0-147,0)	45,0 (11,0-188,0)	<0,001
ESR (mm/h)	20,0 (1,0-107)	46,0 (14,0-139)	0,006
Prokalsitonin (ng/ml)	0,07 (0,04-5,94)	0,08 (0,04-5,02)	0,630
İnterlökin-6 (pg/ml)	6,60 (0,30-273,9)	7,70 (0,30-254,5)	0,711
İnterlökin-8 (pg/ml)	157 (3,20-1806,0)	57,8 (3,20-1828)	0,848

*Sonuçlar Median (min-max) olarak gösterilmiştir.

Sistemik inflamatuvar belirteçlerden nötrofil sayısı, CRP ve ESR akut piyelonefrit grubunda, alt üriner sistem enfeksiyonu grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. IL-6, IL-8, PCT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 11: Akut piyelonefritli hastalarda ESR, CRP ve mutlak nötrofil sayısının duyarlılık ve özgüllükleri

	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	ROC eğrisi altında kalan alan
ESR (mm/sa)	12	100	40	0,73
CRP (mg/l)	8,6	100	63	0,79
Mutlak nötrofil sayısı /mm ³	56	69,6	71,4	0,70

Akut pyelonefritli hastalarda, istatistiksel olarak CRP'nin eşik değeri 8,6 mg/l, ESR'nin eşik değeri 12 mm/sa, mutlak nötrofil sayısının eşik değeri %56 belirlendi. Bu eşik değerlerde akut piyelonefrit tanısında mutlak nötrofil sayısının duyarlılığı %69,6, özgüllüğü %71,4, CRP'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %63,0, ESR'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %40,0 bulundu.

Tablo 12: Akut piyelonefritli hastalarda farklı eşik değerlerinde CRP'nin duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve doğruluk oranları

	≥ 10	≥ 20	≥ 30
Duyarlılık(%)	100	82,6	69,5
Özgüllük(%)	60,7	64,2	71,4
PKD(%)	67,6	65,5	66,6
NKD(%)	100	81,8	74,0
Doğruluk(%)	66,6	72,5	70,5

CRP için eşik değerleri 10, 20, 30 mg/l, PKD; pozitif sonucun kestirim değeri, NKD; negatif sonucun kestirim değeri

Tablo 13: Akut piyelonefritli hastalarda farklı eşik değerlerinde ESR'nin duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve doğruluk oranları

	ESR (mm/sa)		
	≥ 20	≥ 30	≥ 40
Duyarlılık(%)	86,9	69,5	52,1
Özgüllük(%)	46,4	64,2	75,0
PKD(%)	57,1	61,5	63,1
NKD (%)	81,2	72,0	65,6
Doğruluk(%)	64,7	66,6	64,7

ESR için eşik değerleri 20, 30, 40 mm/sa, PKD; pozitif sonucun kestirim değeri, NKD; negatif sonucun kestirim değeri

Tablo 14: Akut piyelonefritli hastalarda farklı eşik değerlerinde mutlak nötrofil sayısının duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve doğruluk oranları

Mutlak nötrofil sayısı (%)			
	≥ 60	≥ 70	≥ 80
Duyarlılık(%)	65,2	39,1	17,3
Özgüllük(%)	71,4	78,5	89,2
PKD(%)	65,2	60,0	57,1
NKD(%)	71,4	61,1	56,8
Doğruluk(%)	68,6	60,7	56,8

Mutlak nötrofil sayısı için eşik değerleri % 60, 70, 80, PKD; pozitif sonucun kestirim değeri, NKD; negatif sonucun kestirim değeri

CRP, ESR ve mutlak nötrofil sayısı için, farklı eşik değerlerinde özgüllük, duyarlılık, PKD, NKD ve doğruluk oranları hesaplandı (Tablo 12, 13, 14). CRP için eşik değeri 30 mg/l ve üzerinde alındığında, duyarlılık ve özgüllük sırası ile % 69,5, % 71,4, ESR için eşik değeri 40 mm/sa ve üzerinde alındığında, duyarlılık ve özgüllük sırası ile % 52,1, 75,0, mutlak nötrofil sayısı için eşik değeri % 80 ve üzerinde alındığında duyarlılık ve özgüllük sırası ile % 17,3, % 89,2 saptandı.

5. TARTIŞMA

Çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık karşılaşılan enfeksiyonlar üriner sistem enfeksiyonlarıdır (7). Hastalık erken tanınmadığı ve doğru tedavi edilmediğinde böbrekte skar oluşumu ve kronik böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlarla karşılaşılabilir.

Tedavideki başarılarla rağmen tekrarlayan veya yetersiz tedavi edilen olgular hipertansiyon, ilerleyici böbrek yetmezliği gibi ciddi mortalitesi olan hastalıklarla hekim karşısına gelebilmektedir. Ülkemizde kronik böbrek yetmezliklerinin önde gelen nedeni ÜSE'dir. Özellikle erken çocukluk çağında ÜSE tanısının erken konması, doğru ve zamanında tedavi ile profilaksi protokollerinin belirlenmesi; skar, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gelişiminin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Üriner sistem enfeksiyonu, yenidoğan döneminde erkek çocuklarda daha fazla görülmekte, ancak 2.ay itibariyle idrar yolu enfeksiyonu sıklığında üstünlük kız çocuklarına geçmektedir (7,117). Bizim çalışmamızda da olguların çoğunluğunu (%62,7) kız çocuklar oluşturmaktaydı. Dünyanın çeşitli merkezlerinden yapılan çalışmalarda da kız üstünlüğü saptanmıştır.

İdrar yolu enfeksiyonuna yol açan etkenler genellikle gram negatif bakteriler olup, bunlar arasında da en sık izole edilen E.coli'dir. Ülkemizde çeşitli bölgelerden elde edilen çalışma sonuçlarına göre çocuklardaki E.coli izolasyon sıklığı %43 – 66.6 arasında değişmektedir. Alpay ve ark. (118) yaptıkları bir çalışmada %66.4 E.coli, %4.7 Klebsiella, %16.4 Proteus, %5.5 Pseudomonas izole etmişlerdir. Gürgöze ve ark.'nın 2002 yılında yapmış oldukları bir çalışmada ise %57 E.coli, %21 Klebsiella, %5 Pseudomonas, %20.8 Enterobacter,%7.5 Stafilokok izole edilmiştir (119). 2006 yılında Isparta'da yapılan ve çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonuna yol açan E.Coli suşlarının antibiyotik direncinin incelendiği bir çalışmada ise %45.7 oranında E.coli, %17.3 oranında Klebsiella, %10.4 oranında Proteus, %5.8 oranında Enterokok ve %6.9 oranında Enterobacter ürettiği saptanmıştır (120).

Bizim çalışmamızda da Türkiye'den yapılan çalışmalara benzer olarak en sık etkenler E.coli (%76,5), Klebsiella spp. (%7.8), Enterobakter (%7.8) bulunmuştur.

Üriner sistem enfeksiyonlarında klinik bulgular çocuğun yaşına, enfeksiyonun lokalizasyonuna ve ağırlığına göre değişkenlik gösterir. Qureshi ve ark. (121)'nin yapmış oldukları çalışmada idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan çocukların en sık klinik prezentasyonunun ateş (%92) olduğu bulunmuş ve bu bulguyu disüri takip etmiştir. Elzouki ve ark.'nın (122) araştırmalarında ise başvuru anındaki en sık klinik başvuru nedeninin bel ve kostovertebral bölgede ağrı olduğu, 2. başvuru nedeninin ateş olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ateş şikayetine ek olarak sırasıyla en sık huzursuzluk (%22,8), kusma (%19,8) ve karın ağrısı semptomları (%17,8) eşlik ediyordu. Kusma ve karın ağrısı semptomlarının piyelonefritli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha sık görüldüğü saptandı.

Güven ve ark.'nın (123) yaptıkları çalışmada ateşi 38,5 derecenin üstünde olan 30 hastadan 20'sinin (%66) pozitif DMSA taramasına sahip olduğu gösterilmiştir.

Benzer olarak Benador ve ark.'ı (124) yaşları 1 aydan 16 yaşa kadar değişen çocuklardan yalnızca %71 'inin pozitif DMSA taramasına sahip olduğunu ve ilk kez ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren 87 çocuktan 64'ünün (%74) akut parankimal değişiklikler gösterdiğini belirtmişlerdir. Biggi ve ark.'ı (125) ise pozitif ve negatif DMSA taraması olan hastaların maksimum ateş seviyeleri arasında bir farklılık bulamamışlardır. Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da ateşi 38 derecenin üstünde olan 51 hastadan 23'ünde (% 45) pozitif DMSA bulgusu olduğu görülmüştür. Bu veriler ışığında yüksek ateşin, renal parankimal tutulumu ayırt etmede yeterli bir işaret olmadığı söylenebilir.

Piyelonefrit ile sistitin ayırıcı tanısında özellikle küçük çocuklarda semptomların yardımcı olamaması nedeniyle araştırmacılar kolay uygulanabilir, her yerde yapılması mümkün olan tetkiklerle piyelonefrit tanısının koyulup koyulamayacağını araştırmışlardır. En sık kullanılan akut faz reaktanı olan CRP ile yapılan çalışmalarda birbirleriyle çelişen sonuçlar saptanmıştır. Güven ve ark.'nın (123) çalışmasında serum CRP seviyeleri ve pozitif DMSA taramaları arasında pozitif bir korelasyon veya herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Biggi ve ark.'ı (125) CRP'nin duyarlılığını %64 ve özgüllüğünü %68 saptamışlar; ayrıca CRP seviyesi ile kan beyaz küre sayımının, ağır renal parankimal tutulumlu çocukları hafif ya da orta şiddetli hastalıktan ayırabildiğini belirtmişlerdir. İlginç olarak aynı çalışmada WBC

ve CRP parametrelerinin birlikte kullanılmasının akut piyelonefrit tanısının doğruluğunu artırmadığı, hatta azalttığı belirtilmiş, 101 çocuktan 65'inin yanlış negatif tanı aldığını göstermişlerdir. Özetle; CRP'nin ateşli üriner sistem enfeksiyonlarında önemli derecede arttığını, fakat tek başına ya da yüksek kan beyaz küre sayımı ile kombineli şekilde iyi bir renal parankimal tutulum belirleyicisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Bununla beraber bu çalışmaların aksine bir çok çalışmada akut piyelonefritli hastalarda, alt ÜSE olan hastalara göre CRP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (126,127,128). Smolkin ve ark.'nın (126) çalışmasında 20 mg/l ve üzerindeki eşik değerlerinde CRP'nin duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 18,5, Gürgöze ve ark. 'nın (68) çalışmasında 20 mg/l ve üzerindeki eşik değerlerinde CRP'nin duyarlılığı % 94, özgüllüğü % 58 bulunmuştur. Birçok araştırmanın değerlendirildiği metaanaliz çalışmalarında CRP'nin piyelonefrit tanısında duyarlılığının %85'in üzerinde, özgüllüğünün %19 ile %60 arasında değiştiği belirtilmektedir (129). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde akut piyelonefrit grubunda, alt ÜSE grubuna göre CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda CRP'nin eşik değeri 8,6 mg/l belirlenmiş olup, bu eşik değeri için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 100 ve % 63,0 saptandı. Ayrıca çalışmamızda CRP'nin farklı eşik değerlerinde duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı, buna göre CRP için eşik değeri 10 mg/l, 20 mg/l, 30 mg/l olarak alındığında duyarlılık sırası ile %100, %82,6, %69,5, özgüllük ise sırası ile % 60,7, %64,2, %71,4 olarak bulundu.

CRP nonspesifik bir test olup pozitif olması yada yüksek çıkması idrar yolu enfeksiyonu için tek başına tanı koydurmaz. Bununla beraber idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiş olan çocuklarda yüksek CRP düzeylerinin piyelonefrit tanısında çok önemli bir bulgu olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Akut sistit genellikle yüzeysel olarak sadece mukozal enflamasyona yol açmakta ve daha alttaki dokuları etkilememektedir, bu nedenle de CRP değerleri genellikle sistit vakalarında negatif olarak izlenmektedir.

Tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi, ÜSE'lerde de beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve ESR akut faz reaktanı olarak artış göstermektedir. Gürgöze ve ark.'larının (68) yapmış olduğu çalışmada alt ÜSE ile akut piyelonefritte özellikle nötrofil sayısı yüksekliği belirgin derecede anlamlı saptanırken, yüksek beyaz küre

sayısının da orta derecede anlamlı olduğu gösterilmiştir. Garin ve ark.'ları (128) ile Sheu ve ark.'larının (130) yapmış olduğu çalışmada akut piyelonefrit ile alt ÜSE'de beyaz küre değerleri karşılaştırılmış, akut piyelonefrit grubunda anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Smolkin ve ark.'nın (126) yaptığı çalışmaya benzer şekilde kan beyaz küre sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte, ortalama nötrofil sayısının piyelonefrit grubunda % 64,8, sistit grubunda % 48 olduğu izlenmiş, bu farklılığın, Gürgöze ve ark.'larının (68) çalışması ile uyumlu şekilde istatistiksel açıdan da anlamlı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, akut piyelonefrit tanısı için, %56'lık eşik değerinde, mutlak nötrofil sayısının duyarlılığı %69,6, özgüllüğü %71,4 bulunmuştur. Buna ek olarak, mutlak nötrofil sayısının farklı eşik değerlerinde özgüllük ve duyarlılıkları hesaplanmış, eşik değer %60 olarak alındığında duyarlılık %65,2, özgüllük %71,4, eşik değer %70 olarak alındığında duyarlılık %39,1, özgüllük %78,5, eşik değer %80 olarak alındığında duyarlılık %17,3, özgüllük %89,2 saptanmıştır.

Kotoula ve ark. (127) ile Garin ve ark.'nın (128) çalışmasında akut piyelonefrit ile alt ÜSE karşılaştırıldığında, akut piyelonefrit grubunda ESR düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda benzer şekilde ESR düzeyleri akut piyelonefrit grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Garin ve ark.'ı 10 mm/sa'lık eşik değerinde, ESR'nin duyarlılığını % 100, özgüllüğünü %8 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ESR'nin eşik değeri 12 mm/sa belirlenmiş olup, duyarlılığı %100, özgüllüğü %40,0 bulundu, eşik değer 20 mm/sa alındığında ESR'nin duyarlılığı %86,9, özgüllüğü %46,4 olarak saptandı. Her iki çalışma da ESR'nin, akut piyelonefrit tanısında yeterince spesifik olmadığını göstermektedir.

Çocuklarda ve yenidoğanlarda prokalsitoninin akut piyelonefrit ve alt idrar yolu infeksiyonlarının ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle CRP ve beyaz küre sayımına göre daha yararlı olduğu saptanmıştır (92). Bu nedenle çocuklarda piyelonefrit tanısı koymakta veya oral ya da intravenöz antibiyotik seçiminde prokalsitoninden yararlanılmasını tavsiye eden birçok çalışma mevcuttur. Smolkin ve ark.'nın (126) yaptığı çalışmada, akut piyelonefritli çocuklarda PCT düzeylerinin duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %94,1 ve %89,7 olduğu saptanmış, PCT seviyelerini akut piyelonefritli çocuklarda, alt ÜSE olan çocuklara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Gürgöze ve

ark.'larının (68) çalışmasında PCT'nin akut piyelonefritte duyarlılığı %58, özgüllüğü %76 saptanmış ve PCT seviyeleri akut piyelonefritli çocuklarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bressan ve ark.'ı (131) renal skar saptanan ve renal skar saptanmayan ÜSE olan hastalarda PCT, CRP, beyaz küre ve nötrofil sayılarını karşılaştırmışlar, bu laboratuvar parametrelerinden sadece PCT değerinin renal skar saptanan grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlar, diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlar, serum PCT düzeylerinin kalıcı renal skarın öngörülmesinde iyi bir belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır. Kotoula ve ark. 'nın (127) yaptığı çalışmada akut piyelonefrit grubunda PCT düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek PCT değeri ve akut piyelonefrit arasındaki iyi korelasyon birçok çalışmada raporlanmasına rağmen; Güven ve ark. (123) ile Tuerlinckx ve ark.'nın (132) çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da PCT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yüksek PCT değerleri şiddetli renal tutulumu olan çocukları belirleyebilir ve normal ya da düşük PCT değerleri DMSA taramalarındaki çok hafif ya da hafif lezyonlarla ilişkili olabilir. Ateşli ÜSE olan çocuklarda belirgin şekilde artmış PCT seviyesi, hospitalizasyon kararını, antimikrobiyal tedavi yolu ve süresini etkileyebilir. Düşük PCT seviyeleri çocukları zaman alıcı ve kısmen invaziv testlerden koruyabilir. Öte yandan, akılda tutulmalıdır ki DMSA sintigrafisi daha güvenilirdir.

Sitokinlerin hastalıkların tanısı, tedavisi ve hastalıklardan korunma açısından klinik önemi gittikçe artmaktadır. Sitokinler inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde önemi olan küçük proteinlerdir. Çocuklarda sepsis, menenjit, piyelonefrit gibi çeşitli enfeksiyonlarda inflamatuvar sitokinleri oluşturan ve bakteriyel patojenlere karşı üretilen TNF- α , IL-1, IL-6 en güçlü proinflamatuvar sitokinlerdir (52,67). IL-6, akut faz yanıtını başlatan, pirojen olarak görev alan ve inflamatuvar sürecin erken döneminde ortaya çıkan proniflamatuvar bir sitokindir. IL-8 nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür. ÜSE geçiren infant ve çocukların serum ve idrarında IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğu saptanmıştır (68,69).

Gürgöze ve ark.'ları (68) yapmış oldukları çalışmada kan beyaz küre ve PCT yanında proinflamatuvar sitokinleri de değerlendirmişler ve proinflamatauvar sitokinlerden TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 beta düzeylerinin akut piyelonefritte alt ÜSE'ye

göre daha belirgin olmak üzere, ÜSE lerde yükseldiğini ve bu iki grup arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir. Sheu ve ark.'ları (130) akut piyelonefritli çocuklarda serum ve idrar IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile; ateş, CRP, beyaz küre sayısı arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır, bu sonuçlar akut piyelonefritli çocuklarda bakteriyel invazyonun hem lokal hem de sistemik inflamatuvar yanıtı aktive edebildiğine işaret etmektedir.

Rodriguez ve ark.'ı (133) akut piyelonefrit ve alt ÜSE ayırımında idrarda IL-6 ölçümünün faydalı olup olmadığını değerlendirmişler, çocuklardaki üst ve alt ÜSE ayırımında idrar IL-6 düzeylerinin faydalı olduğu , >15 pg/ml' lik değerlerin akut piyelonefrit için güçlü bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır. Galanakis ve ark.'nın (134) yaptığı çalışmada akut piyelonefrit grubu ile ÜSE dışında ateşli hastalığı olan kontrol grubu karşılaştırılmış, bu iki grup arasında serum ve idrar IL-6 seviyeleri ölçülmüş, serum IL-6 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamış fakat idrar IL-6 düzeylerinde akut piyelonefrit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Roilides ve ark. (135) ÜSE olan yeni doğanlarda serum ve idrarda IL-6 ve IL-8 seviyelerini çalışmışlar, sadece idrar IL-6 ve IL-8 düzeylerini yüksek saptayabilmişler, serum IL-6 ve IL-8 düzeylerinde kontrol grubuna göre farklılık saptamamışlardır. Yukarıdaki çalışmaların ışığında görülüyor ki; akut piyelonefrit tanısında idrar IL-6, IL-8 seviyeleri, serum IL-6, IL-8 seviyelerine göre daha anlamlıdır. Bizim çalışmamızda benzer olarak akut piyelonefrit ve ÜSE ayırıcı tanısında inflamatuvar sitokinlerden IL-6, IL-8 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sonuçlarımızı doğrulamak için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çocukluk çağında görülen idrar yolu enfeksiyonlarında akut piyelonefrit ile sistit ayırıcı tanısının yapılabilmesinde CRP, ESR ve kan nötrofil düzeyinin fayda sağlayabileceği görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmaların aksine prokalsitonin, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin akut piyelonefrit ve alt ÜSE'li hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur. Akut piyelonefrit tanısında altın standart olarak kabul edilen DMSA tetkikinin, her merkezde bulunamaması, hastaların radyasyona maruz kalması ve akut parankimal hasar ve eski skar ayırımının net olarak yapılamaması göz önünde bulundurulduğunda akut piyelonefrit ile sistit ayırıcı tanısında daha düşük maliyette ve daha kolay ulaşılabilir tetkikler olan

nötrofil sayısı, CRP ve ESR ölçümlerinin kullanışlı birer inflamatuvar belirteç olabileceği söylenebilir. Bununla beraber sonuçlarımızı doğrulamak için daha fazla kişide yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Hem piyelonefrit hem de alt üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda en sık izole edilen mikroorganizma E.Coli idi.
2. Ateşe ek olarak en sık görülen semptom huzursuzluk idi. Kusma ve karın ağrısı semptomları anlamlı olarak piyelonefritli hastalarda daha sık görüldü.
3. Sistitli ve piyelonefritli hastalar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında CRP, ESR ve nötrofil sayısı anlamlı olarak piyelonefritli hastalarda daha yüksek bulundu.
4. Sistitli ve piyelonefritli hastalar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında beyaz küre sayısı, prokalsitonin, serum IL-6 ve serum IL-8 düzeyleri arasında farklılık saptanmadı.
5. Eşik değeri 10 mg/l olarak alındığında CRP'nin duyarlılığı % 100 iken, özgüllüğü % 60,7 idi.
6. Eşik değeri 20 mm/sa olarak alındığında ESR'nin duyarlılığı % 86,9 iken, özgüllüğü % 46,4 idi.
7. Eşik değeri %70 olarak alındığında mutlak nötrofil sayısının duyarlılığı % 39,1 iken, özgüllüğü % 78,5 idi.

7. KAYNAKLAR

- 1) Elder JS. Urinary Tract Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF, Schar NF, Geme III JW, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2012: 1829-1834.
- 2) Kher Kanval K, Makker SP. Clinical pediatric Nephrology (second edition) Singapore: Mc Graw Hill, 1992, Urinary tract Infection : 277-323.
- 3) Alon US. Urinary Tract Infection and Perinephric/Intranephric Abscess. Burg FD., In: Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA. (Ed). Current Pediatric Therapy (18th ed). Saunders Elsevier 2006: 594-596.
- 4) Gonzales ET, Roth DR. Urinary Tract Infection. In: McMillan JA, et al. (Ed) Oski's Pediatrics (4th ed) Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2006: 1836-1840.
- 5) Christensen AM, Shaw K. Urinary Tract Infection. In: Childhood. Kaplan BS, Meyers KEC (Ed) Pediatric Nephrology and Urology. Elsevier Mosby 2004: 317-325.
- 6) Jones KV. Urinary Tract Infection in infancy and Childhood. In: Davidson A. M., Cameron J.S., Grunfel JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (Ed) Oxford Textbook of Clinical Nephrology (2nd Ed). Vol:3 (7.4) London. Oxford University Press 1998.
- 7) Emre S, Üriner Sistem Enfeksiyonları. Neyzi O., Ertugrul T. (Ed) Pediatri (3. Baskı) İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi 2002; 18.8: 1203-1207.
- 8) Webb N, Postlethwaite R. Pediatric nephrology, 3rd edition. Oxford University Press. 2003; 11: 197-221.
- 9) Craig JC, Knight JF, Suresh Kumar P, et al. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys J Pediatr. 1996; 128: 23-7.
- 10) Circumcision Policy Statement. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 1999; 103: 686-693.

- 11) American Academy of Pediatrics. The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103: 843-852.
- 12) <http://www.cocukcer.gazi.edu.tr/index.dn.htm>.
- 13) Hellerstein S. Urinary tract infection: Old and new concepts. *Pediatr. Clin. North Am.* 1995;42:1433-57.
- 14) El-Gamal SA, Saleh LH : Asymptomatic bacteriuria in school children in a rural area, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc.* 1991;66(1-2):113-21.
- 15) Dogunro AS: A comparative study of pyuria and asymptomatic bacteriuria in school children. *Tropical Doctor* 1991;21(1):26-8.
- 16) Ginsberg CM, McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982; 69:409-12.
- 17) Kennedy T. Urinary tract infection. In: Rudolph CD, Rudolph AM. *Rudolph's Pediatrics*. United States of America: MCGraw Hill, 2002;1667.
- 18) Gary M, Lum MD. *Kidney & Urinary Tract. Current Pediatric Diagnosis & Treatment Appelton & Lange* 14th. Edition 1999;599.
- 19) Reddy PP, Redman SF. The management of childhood urinary tract infection. *J. Ark Med Soc.* 2002;99(5):156-8.
- 20) Shaw KN, Gorelick MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Pediatric Clin. N. Am.* 1999 Dec; 46 (6):1111-24.
- 21) White CT, Matsell DG. Children's UTIs in the millennium. Diagnosis investigations and treatment of childhood urinary tract infections in the year 2001, *Can. Fam. Physician* 2001; 47:1603-8.
- 22) Santen SA, Altieri MF. Pediatric urinary tract infection *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2001 Aug; 19(3):675-90.

- 23) Bagga A. Urinary tract infections : evaluation and treatment. *Indian Pediatr* 2001 Jul; 68(3):40-5.
- 24) Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection *Acta Pediatr Suppl.* 1999 Nov; 88(431):48-52.
- 25) Ruhston HG, Belgman AB. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring. *Pediatric Nephrology*, Churchill Livingstone, New York 1994; 963-85.
- 26) Bishai WR. Issues in the management of bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 Dec; 127(6 Suppl):3-9.
- 27) Taghizadeh F, Hadley JA, Osguthorpe JD. Pharmacological treatments for rhinosinusitis. *Expert Opin Pharmacother* 2002 Mar; 3(3):305-13.
- 28) Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract Infection. *Arch Dis Child* 2003 Mar; 88(3):215-8.
- 29) Norman S. The Kidneys. In: Rudolph CD. *Rudolph's Pediatrics*, Rudolph AM United States of America, MCGraw Hill, 2002;1629-73.
- 30) Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections, *Indian J Pediatr* 2001 Dec; 68(12):1135-8.
- 31) Rubin RH, Cotran RS, Tolkoff-Rubin N, Urinary Tract Infection, pyelonephritis and reflux nephropathy. In: Brenner BM editor. *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996:
- 32) Bensnman A, Durand O, Ulinsky T. Urinary Tract Infections. In: Avner ED, Harman WE, Niaudet P, Yashikowa N editors. *Pediatric Nephrology* sixty edition. Springer –Verlag Berlin Heidelberg, 2009: 1299-1311.
- 33) Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53(3): 379-400.

- 34) Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. Clin Pediatr. 2003 Jan – Feb 42(1):43-9.
- 35) Kasırğa E, Akil I, Yılmaz O, Polat M, Gözmen S, Egemen A. Evaluation of voiding dysfunctions in children with chronic functional constipation. Turk J Pediatr. 2006 Oct-Dec;48(4):340-3.
- 36) Uzun Ö, Ünal S. Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları (1.Baskı) Ankara, Bilimsel Tıp yayınevi, 2001;305-79.
- 37) Anders HJ, Banas B, Schlondorff D. Signaling danger: Toll like receptors and their potential roles in kidney disease. J Am Soc Nephrol 2004;15:854-867.
- 38) Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll like receptors. Annu Rev Immunol 2003;20:197-216.
- 39) Downs MS. Urinary tract infections in febrile infants and young children, Pediatrics, 1999;103:54-95.
- 40) Hedges SR, Agace WW, Svanborg C. Epithelial cytokine responses and mucosal cytokine Networks. Trends microbiol 1995; 3 (7): 266-270.
- 41) Hansson S, Jodal U. Urinary Tract Infection. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, editors. Barrat. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:1007-1025.
- 42) Rushton HG. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, editors. Barrat. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:1027-1048.
- 43) Roberts JA, Roth JK, Domingue G, Lewis RW, Kaack B, Baskin G. Immunology of pyelonephritis in the primate model. VI. Effect of complement depletion. J Urol 1983; 128(1): 193-196.

- 44) Kaack MB, Dowling KJ, Patterson GM, Roberts JA. Immunology of pyelonephritis. VIII. E.coli causes granulocytic aggregation and renal ischemia. *J Urol* 1986; 136(5): 1117-1122.
- 45) Durum SK, Openheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*. 3rd ed. New York Raven Press Ltd 1993; 801-835.
- 46) Bellanti JA, Kadlee JV, Escobar- Guotemez. Cytokines and the immun response. *Pediatr Clin North Am*, 1994; 41: 597-623.
- 47) Kılıçturgay K. İmmunolojiye Giriş. 3. basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 72-83.
- 48) Newton RC. The production of human interleukin-1 beta by blood monocytes, *Prog. Biol. Clin. Res.*,1990; 349: 217-228.
- 49) McMahan C. Slack J. Mosley B. A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBO J.* 1991; 10:2821-2832.
- 50) Jelinek DF. and Lipsky PE. Enhancement of human B cell proliferation and differentiation by tumor necrosis factor- α and interleukin-1, *J. Immunol.* 1987;139:2970-2976.
- 51) Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In : Stites DP, Terr AI, ed. *Basic and Clinical Immunology* 1994:105-123.
- 52) Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology Philadelphia: WB Saunders Company.* 1994 : 240-261.
- 53) Smith KA. Low-dose IL-2 immunotherapy: *Blood* 1993, 81:1402.
- 54) Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
- 55) Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-449.

- 56) Castell JV, Gomez MJ. IL-6 is a major regulator of the acute phase protein synthesis in human hepatocytes. *FEBS LETT* 1989; 237-242.
- 57) Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial Measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clinical Chemistry*. 2001;47:1016-1022.
- 58) Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. *The Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 496-498.
- 59) Rusconi F, Paraizzi F, Garlachi L, et al. IL-6 activity in infants and children with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 117-121.
- 60) Parham P. *The Immune System*. Londra 2000: Garland Publishing 2000; 216.63.
- 61) Keeney SE, Schmalstieg FC, Palkowetz KH, Rudloff E, Le BM, Goldman AS. Activated neutrophils and neutrophil activators in human milk: increased expression of CD11b and decreased expression of L-selectin. *J Leukoc Biol* 1993;54:97-104.
- 62) Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Medical Immunology*. 9th ed. USA: Appleton & Lange 1997;10:162-164.
- 63) Alam R. Chemokines in cell movement and inflammation. Rosenwasser LJ, Borish L. Cytokines in allergic inflammation. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-derived mediators. Hirota K, Adolphson CR, Gleich GC. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bachner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy*. 6th.
- 64) Ho AS, Moore KW. Interleukin-10 and its receptor. *Ther Immunol*, 1994;1:173-8.
- 65) Niino H, Otsuka T, Tanabe T, Hara S, Kuga S, Nemoto Y, Tanaka Y, Nakashima H, Kitajima S, Abe M. Inhibition by Interleukin-10 of inducible cyclooxygenase expression in lipopolysaccharide-stimulated monocytes: its underlying mechanism in comparison with interleukin-4. *Blood*, 1995;85:3736-45.

- 66) Wajant H, Pfeffer K, Phizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factors in 1998. *Cytokine Growth Factor Rev*, 9:297-302.
- 67) Curfs J, Meis M, Hoogkamp-Korstanje A. A primer on cytokines: Sources, receptors, effects, and inducers. *J Clin. Microbiol* 1997; 10:742-780.
- 68) Gürgöze MK, Akarsu S, Yılmaz E, Gödekmerdan A, Akca Z, Ciftçi I, et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1448.
- 69) Otto G, Braconier JH, Andreasson A, Svanborg C. Interleukin-6 and disease severity in patients with bacteremic and nonbacteremic febrile urinary tract infection. *J Infect Dis*, 1995; 179: 172-9.
- 70) Funfstuck R, Franke S, Hellberg M, Ott U, Knöfel B, Straube E, Sommer M, Hacker J. Secretion of cytokines by uroepithelial cells stimulated by *Escherichia coli* and *Citrobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17:253-258.
- 71) Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J Urol*. 1989 Aug;142(2 Pt 2):494-8; discussion 501.
- 72) Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol*. 1992 Nov;148 (5 Pt 2):1739-42.
- 73) Lebowitz R, Olbing H, Parkkulinene K, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol*, 1985; 15:105-9.
- 74) Strohl WA, Rouse H, Fisher BD, Harvey RA, Champe PC.(eds). *Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 12.
- 75) Dönmez O. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. *Güncel Pediatri* 2003; 1:50-8.
- 76) Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Sep;11(3):531-49.

- 77) Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet*. 1997 Jan 4;349(9044):17-9.
- 78) Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2001 Dec;48(6):1441-59.
- 79) Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. İzmir, Fakülteler Kitabevi, 1995;19:375-84.
- 80) Diagnosis and management of the initial UTIs in febrile infants and children aged 2 to 24 months. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 2011; 128 (3): 595-610.
- 81) Andrew Fretzayas, Maria Moustaki, Dimitrios Gourgiotis, Apostolos Bossios, Petros Koukoutsakis and Christodoulos Stavrinadis. Polymorphonuclear Elastase as a Diagnostic Marker of Acute Pyelonephritis in Children *Pediatrics* 2000;105;e28.
- 82) Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(8): 735-746.
- 83) Garin EH, Olovarria F, Araya C, Broussain M, Barrea C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(7): 1002-1006.
- 84) Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8(1): 12-20.
- 85) P.voa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Arag.o A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24(10): 1052-6.
- 86) Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805-12.

- 87) Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206-17.
- 88) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-8.
- 89) Beune G, Bienvenu F, Pondarre C, et al. Serum procalcitonin rise in only slightly in two cases of disseminated aspergillosis. *Infection* 1998; 26:168-9.
- 90) Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167:93-7.
- 91) Carroll ED, Thomson APJ, Hart CA procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:1-9.
- 92) Rossum van AMC, Wulkan RW, Qudesluys-Murphy AM, et al. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *The Lancet Infect Dis* 2004; 4:620-30.
- 93) Lebowitz RL, Mandell J. Urinary tract infection in children: putting radiology in its place. *Radiology*. 1987 Oct;165(1):1-9.
- 94) Jones KV, Asscher AW: Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. In Edelman CM (ed). *Pediatric Kidney Disease Second edition. Volume II* Little, Brown and Company. Boston, Toronto, London 1992: 1943-91.
- 95) Bacius V, Verrier-Jones K. Urinary tract infection. In: Cochat P (ed). *European Society for Pediatric Nephrology Handbook*. Medcom, Lyon 2002: 153-57.
- 96) Bjorgvinsson E, Majd M, Egli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and Tc-99m DMSA scintigraphy. *AJR* 1991;157:539-43.

- 97) Daley J, Jones W, Rudd TG, Treman J. Differential renal function using technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA): in vitro correlation. *J Nucl Med* 1979;20:63-6.
- 98) Enlander D, Weber PM, dosRemedios LV. Renal cortical imaging in 35 patients: superior quality with Tc-99m DMSA. *J Nucl Med* 1974;15:743-9.
- 99) Peters AM, Jones DH, Evans K, Gordon I. Two routes for Tc-99m DMSA into renal cortical tubular cell. *J Nucl Med* 1988;14:555-61.
- 100) de Lange MJ, Piers DA, van Luijk WHJ. Renal handling of 99m Tc-DMSA. Peritubular uptake or glomerular filtration and reabsorption. *J Nucl med* 1988;29:778.
- 101) Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Gordon I, et al. Radiopharmaceuticals schedule for imaging in pediatrics. *Eur J Nucl Med* 1990;17:127-9.
- 102) Itoh K, Yamashita T, Tsukamoto E, Nonomura K, Furudate M, Koyonagi T. Qualitative and quantitative evaluation of renal parenchymal damage by 99mTc-DMSA planar and SPECT scintigraphy. *Ann Nucl Med* 1995;9:23-8.
- 103) Stokland E, Helström M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Evaluation of DMSA scintigraphy and urography in assessing both acute and permanent renal damage in children. *Acta Radiol* 1998;39:447-52.
- 104) Verber IG, Meller ST. Serial 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan after urinary infections presenting before the age of 5 years. *Arch Dis Child* 1989;78:923-9.
- 105) Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: A prospective study. *J Urol* 1992;148:1746-9.

- 106) Shortliffe LMD. Urinary tract infection in infants and children. In : Walsh PC, Retik EB, Vaughan ED, Wein AJ.(eds). Campbell's Urology 8.ed.Saunders Co, Philadelphia 2002;1846-84
- 107) Eichenwald, HF. Some aspects of the diagnosis and management of urinary tract infection in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:760.
- 108) Evans JHC. Çocuklarda idrar yolu infeksiyonlarının araştırılması. *Current paediatrics* 2006;16:248-253.
- 109) Schoen EJ. Circumcision for preventing of urinary tract infections in boys: North American view. *Arch Dis Child* 2005; 90:772-773.
- 110) Malone PSJ. Circumcision for preventing of urinary tract infections in boys: European view. *Arch Dis Child* 2005; 90:773-774.
- 111) Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standart. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:153-156.
- 112) The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febril infants and young children. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 2011; 128 (3)
- 113) Kathy N. Shaw, Marc Gorelick, Karin L. McGowan, Noreen McDaniel Yakscoe and J. Sanford Schwartz. Prevalence of Urinary Tract Infection in Febrile Young Children in the Emergency Department. *Pediatrics* Vol. 102 No. 2 August 1998, p. e16.
- 114) Hoberman A,Wald ER, Reynolds EA,et al. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever.*J Pediatr*. 1994;124:513-7.
- 115) Noyan A. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında tanı, tedavi ve görüntüleme yöntemleri. *T Klin Ped Özel* 2004;2:138-43.
- 116) Wise GJ, Kozinn PJ, Goldberg P. Amphotericin B as a urologic irrigant in the management of non invasive candiduria.*J Urol* 1982;128:82-4.

- 117) Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, Ozçakar ZB, Acar B, Güriz H, Aysev D, Ekim M, Yalçinkaya F. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006 Nov;28(5):413-6.
- 118) Alpay H, Göknel G, Bilgen N et al. Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem derg.* 1995;9:118-23.
- 119) Gürgöze MK, Doğan Y, Kizirgil A, Toraman ZA, Aygün D. İdrar yolu enfeksiyonlu çocuklardan elde edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Fırat Tıp Derg.* 2002;7:828-32.
- 120) Çetin H, Öktem F, Örmeci A.R., Yorgancıgil B, Yaylı G. Escherichia Coli and antibiotic resistance in childhood urinary tract infections. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;13(2):12-16.
- 121) Qureshi AM. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* Clinical presentation of urinary tract infection among children. 2005 Apr-Jun;17(2):79-81.
- 122) Elzouki AY, Mir NA, Jeswal OP. *Int J Pediatr Nephrol.* Symptomatic urinary tract infection in pediatric patients-a developmental aspect. 1985 Oct-Dec;6(4):267-70.
- 123) Guven A.G, Kazdal H.Z, Koyun M, Aydın F, Güngör F, Akman S, Baysal Y.E. Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: How helpful is procalcitonin?. *Paediatric Nephrology*, 2004;19(9).
- 124) Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102:1422–1426.
- 125) Biggi A, Dardanelli R, Pomero G, Cussino P, Noello C, Sernia O, et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:733–738.

- 126) Smolkin V, Koren A, Raz N, Colodner N, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* (2002) 17: 409-412
- 127) Kotoula A, Gardikis S, Tsalkidis A, Mantadakis E, Zissimopoulos A, Deftereos S, Tripsianis G, Manolas K, Chatzimichael A, Vaos G. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. *Pediatric Urology*, 2008; 4: 782-86.
- 128) Garin EH, 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.
- 129) Whiting P, Westwood M, Bojke L, et al. Clinical and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and evaluation of urinary tract infection (UTI) in children: a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2006;10:(36).
- 130) Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine* 36 (2006) :276-282.
- 131) Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G, Burei M, Perilongo G, Dalt L. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol* (2009) 24 : 1199-1204.
- 132) Tuerlinckx D, Borght TV, Glupczynski Y, Galanti Y, Roelants V, Krug B, Bilderling G, Bodart E. Is procalcitonin a good marker of renal lesion in febrile urinary tract infection? *Eur J Pediatr* (2005) 164: 651–652
- 133) Rodríguez ML, Robles B, Marugán JM, Suárez A, Santos F. Urinary interleukin-6 is useful in distinguishing between upper and lower urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* (2008) 23 : 429-433.

134) Galanakis E, Bitsori M, Dimitriou H, Giannakopoulou C, Karkavitsas NS, Kalmanti M. Serum and urine interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in young infants with pyelonephritis. *Int Urol Nephrol* (2007) 39:581–585.

135) Roilides E, Papachristou F, Gioulekas E, Tsaparidou S, Karatzas N, Sotiriou J. Increased urine interleukin-6 concentration correlated with pyelonephritis changes on 99mTc-dimercaptosuccinic acid scan in neonates with urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999;180:904–7.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ETİK DEĞERLENDİRME
KOMİSYON BAŞKANLIĞI



TOPLANTI TARİHİ : 01/07/2010
TOPLANTI NO : 2010/05

KARARLAR :

- 11- Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İ. Etem PİŞKİN'in sorumluluğunda yapılacak olan "Akut Pyelonefrit Tanısında İnflamatuvar Belirteçleri" başlıklı çalışması oy birliği ile etik olarak uygun bulunmuştur.

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Zehra KURÇER
ZKÜ Tıp Fakültesi
Etik Değerlendirme Komisyon Başkanı

Ek 2: Radyasyon Güvenliği Komitesi Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAEELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Radyasyon Güvenliği Komitesi Başkanlığı

RADYASYON GÜVENLİĞİ KOMİTESİ TOPLANTI KARARLARI

TOPLANTI TARİH:25/05/2010
TOPLANTI NO :2010-1

1-Komitemize 21/05/2010 tarihinde başvurusu yapılan bilimsel çalışma değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda; Yrd. Doç. Dr. İ.Etem PİŞKİN danışmanlığında Araş. Gör. Dr. Funda GÖREN KETENCİ tarafından yürütülecek çalışmanın kişilerin yıllık doz sınırlarını aşmayacağı kararı verilmiştir.

ASLI GİBİDİR!


Muharrem AKŐU
Fizik Mühendisi
R.G.Komitesi Sekreteri