



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU  
PATOGENEZİNDE YANGININ ROLÜNÜN  
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ARZU TANINMIŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ferah SÖNMEZ

**AYDIN-2009**

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

**ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU  
PATOGENEZİNDE YANGININ ROLÜNÜN  
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ARZU TANINMIŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ferah SÖNMEZ

**AYDIN-2009**

Bu araştırma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından TPF-08004 sayı ile desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması aşamasında her türlü desteği veren, değerli hocam Prof. Dr. Ferah Sönmez'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük desteklerini gördüğüm saygıdeğer hocalarım; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Yenigün'e, Prof. Dr. Ali Rahmi Bakiler, Prof. Dr. Münevver Kaynak Türkmen, Yrd. Doç. Dr. Ayvaz Aydoğdu, Yrd. Doç. Dr. Yusuf Ziya Aral, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Tosun, Yrd. Doç. Dr. Emre Çeçen, Yrd. Doç. Dr. Tolga Ünüvar ve Yrd. Doç. Dr. Bilin Çetinkaya Çakmak'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum uzman hekimlerimize, öncelikle Uzm. Dr. Özgün Uygur ve Dr. Emre Karayel olmak üzere asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm personeline teşekkür ederim.

Tezin yürütülmesinde ve biyokimyasal analizlerinde büyük emeği olan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Çiğdem Yenisey'e teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizleri konusunda desteğinden dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mevlüt Türe'ye teşekkür ederim.

Bugüne ulaşmamda en büyük emeğe sahip olan anne ve babama, hep yanımda olan kardeşlerime, asistanlık ve tez dönemim boyunca üstün sabır ve desteğinden dolayı sevgili eşime teşekkür ederim.

Canım dedeme...

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ	3
2.2. İŞEME FİZYOLOJİSİ	3
2.3. İDRAR YOLU ENFEKSİYONU	4
a. Tanım	4
b. Epidemiyoloji	5
c. Etken patojenler	6
d. İdrar yolu enfeksiyonu patogenezi	7
e. İdrar yolu enfeksiyonu için risk faktörleri	14
f. İdrar yolu enfeksiyonlarında klinik bulgular	17
g. İdrar yolu enfeksiyonlarında tanı	18
h. Alt ve üst idrar yolu enfeksiyonlarında ayırıcı tanı	26
i. İdrar yolu enfeksiyonlarında tedavi	27
j. İdrar yolu enfeksiyonlarında profilaksi	28
k. İdrar yolu enfeksiyonları uzun dönem sonuçları	29
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
5. BULGULAR	40
6. TARTIŞMA	58
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
8. ÖZET	68
9. İNGİLİZCE ÖZET	70
10. KAYNAKLAR	72
11. EKLER	
a. EK 1. Etik kurul izin belgesi	
b. EK 2. Bilgilendirme formu	
c. EK 3. Onam Formu	
d. EK 4. Araştırma formu	

## TABLO DİZİNİ

**Tablo I.** İYE risk faktörleri

**Tablo II.** MSUG ile VUR sınıflaması

**Tablo III.** Olguların geliş yakınmaları

**Tablo IV.** İdrar daldırma çubuğu bulguları

**Tablo V.** İdrar sedimentinde mikroskopik lökosit değerlendirilmesi

**Tablo VI.** İdrar kültürü sonuçlarının çeşitli bulgular ile karşılaştırılması

**Tablo VII.** İdrar yayması ve otomatik hücre sayma cihazı değerlendirilmelerinin karşılaştırmalı sonuçları

**Tablo VIII.** İYE yerleşim yeri ile ilişkili bulgular

## ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 1.** Üropatojenik Escherichia coli'nin P fimbriyaları ile P kan grubu arasındaki ilişki

**Şekil 2.** Proteus mirabilisin böbrek epiteliyum hücrelerine tutunması

**Şekil 3.** İYE'da konak yanıtı

**Şekil 4.** Akut piyelonefrit sonrası piyelonefritik hasarlanmanın patogenezi

**Şekil 5.** Doku inhibitörü metalloproteinaz-1'in böbrek hasarındaki rolü

**Şekil 6.** Katesidin ve E.coli inaktivasyonu

**Şekil 7.** Piyelonefrit patogeneğinde E.coli sitotoksik nekrotizan faktör-1'in rolü

**Şekil 8:** İdrar yaymasında lenfosit ve PNL görüntüsü

**Şekil 9.** İdrar yayması ve yakınmaların değerlendirilmesi

**Şekil 10.** İdrar yayması ve yangısal belirteçlerin ilişkisi

**Şekil 11.** İdrar yayması ve nitrit pozitifliği arasındaki ilişki

**Şekil 12.** İdrar kültürü ve idrar yaymasında hücre dağılımlarının karşılaştırılması

**Şekil 13.** İdrar kültürü ve otomatik hücre sayma cihazı ile hücre dağılımlarının karşılaştırılması

**Şekil 14.** İdrarın mikroskopik incelenmesi ve idrar IL-8 düzeyi arasındaki ilişki

**Şekil 15.** İdrar kültürü ile idrar IL-8 düzeyinin karşılaştırılması

**Şekil 16.** İdrar yayması ve idrar IL-8 düzeyi arasındaki ilişki

**Şekil 17.** İdrar IL-8 düzeyi ile otomatik hücre sayma cihazında lökosit sayısı arasındaki ilişki

**Şekil 18.** Otomatik hücre sayma cihazında hücre dağılımı ile idrar IL-8 düzeyi karşılaştırılması

**Şekil 19.** İdrar kültürü ile enfeksiyon yerleşim yeri arasındaki ilişki

**Şekil 20.** İdrar yaymasında hücre dağılımı ve enfeksiyon yerleşim yeri

**Şekil 21.** Otomatik hücre sayma cihazında hücre dağılımı ve enfeksiyon yerleşimi

**Şekil 22.** Enfeksiyon yerleşimi ile idrar IL-8 düzeyinin karşılaştırılması

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CNS</b>	: Sitotoksik nekrotizan faktör
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CXCR</b>	: Kemokin reseptör
<b>DMSA</b>	: Dimerkaptosüksinik asit (statik böbrek sintigrafisi)
<b>ICAM</b>	: İntraselüler adezyon molekülü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IVP</b>	: İntravenöz piyelografi
<b>İYE</b>	: İdrar yolu enfeksiyonu
<b>LDH</b>	: Laktik dehidrogenaz
<b>MİF</b>	: Makrofaj inhibitör faktör
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>MRU</b>	: Manyetik rezonans ürografi
<b>MSUG</b>	: Miksiyosistoüetrografi
<b>NAG</b>	: N-asetil-β-D-glutaminidaz
<b>OHSC</b>	: Otomatik hücre sayma cihazı
<b>PECAM</b>	: Trombosit endotel adezyon molekülü
<b>PİYEG</b>	: Pediatrik idrar yolu enfeksiyonu çalışma grubu
<b>THP</b>	: Tomm-horsfall proteini
<b>TIMP</b>	: Doku inhibitör metalloproteinaz
<b>TLR</b>	: Toll-like reseptör
<b>UPEC</b>	: Üropatojenik escherichia coli
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VUR</b>	: Vezikoureteral reflü



## GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) normal şartlarda steril olan idrar ve idrar yollarının çeşitli mikroorganizmalarla enfekte olması olarak tanımlanır (1). Çocukluk çağının üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen ikinci enfeksiyon grubudur (1). Özellikle yenidoğan döneminde akut komplikasyonlar ile mortaliteye neden olabilirken bazı olgularda ise uzun dönemde hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar ile morbiditeye yol açabilmektedir (2). Ülkemizde çocuklarda kronik böbrek yetmezliği etyolojisinde yineleyen İYE ve vezikoüreteral reflü %19.5 oranında yer almaktadır (3). Bu nedenle çocukluk çağında İYE tanısının doğru ve kısa sürede konulabilmesi, sistit ve piyelonefrit ayırımının yapılarak ileri tetkik ve tedavi kararının doğru verilebilmesi oldukça önemlidir (2).

İYE patogeneğinde kemokinlerin rol oynadıkları bilinmektedir. İdrarda bulunan bakteriler üroepitel yüzeyindeki reseptörlere bağlanınca epitel hücrelerinden çeşitli sitokinler salgılanır. Kapillerlerden epitele nötrofil göçü olur ve nötrofiller idrara geçer. İnterlökin (IL)-8 transepitelyal nötrofil göçünde yer alan en önemli kemokindir. Hücre yüzey reseptörleri ile ilişkiye girerek nötrofillerin mesane ve böbrek epitellerine geçişine izin verir. İnsanlarda, kemokin reseptör (CXCR) 1 ve CXCR 2 olmak üzere iki adet IL-8 reseptörü tanımlanmıştır. Ateşli idrar yolu enfeksiyonu yatkınlığı olan çocuklarda CXCR 1 salınımının arttığı gösterilmiştir (1).

İYE belirtileri yaş ve tutulum yerine göre farklılıklar göstermektedir. Huzursuzluk, uzamış sarılık, kilo alamama, ateş yüksekliği gibi özgün olmayan bulgular ile karşımıza gelebileceği gibi dizüri, sık idrara çıkma gibi İYE'na özgün olan bulgular İYE dışında da görülebilmektedir (1,2).

İYE asemptomatik bakteriüri, sistit ve akut piyelonefrit şeklinde görülebilmektedir. Çocukluk çağında sistit ve akut piyelonefrit ayırımını yapmak oldukça güçtür. Tanıda ve ayırıcı tanıda klinik bulguların yanı sıra idrar daldırma çubuğu ile inceleme, mikroskopik inceleme, idrar kültürü, kanda yangısal göstergeler, renal ultrasonografi ve sintigrafik inceleme en sık kullanılan yöntemlerdir (2).

İdrarda lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği, mikroskopik incelemede piyüri varlığı İYE tanısını düşündürür. Ancak, bazen piyüri ve lökosit esteraz pozitifliği olmadan da İYE

olabileceği gibi başka sebeplerle de piyüri olabilir. Kesin tanı için idrar kültüründe etkenin üretilmesi gereklidir. İYE tanısının kuşkulu olduğu bu durumlarda tedaviye başlamak için kültür sonucunu beklemek zaman kaybına neden olabileceğinden, İYE tanısının daha hızlı konularak tedaviye daha erken başlanabilmesi için yol gösterici olabilecek yöntemlerin arayışı devam etmektedir.

Piyüri saptanan idrar örneğinde lökositlerin, polimorf nüveli lökosit ve lenfosit dağılımının incelenmesi ve bunun İYE tanısı, sistit ile piyelonefrit ayırıcı tanısında yerinin olup olmadığı ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. İYE patogenezi ile ilgili çalışmalar da halen sürmektedir. Bu araştırma çocuklarda İYE tanı ve ayırıcı tanısındaki zorluklardan yola çıkarak planlanmıştır.

Amacımız;

İYE düşünölen çocuklarda,

1. İdrarda lökositlerin dağılımının ve idrar IL-8 atılımının incelenmesi,
2. İdrarda lökositlerin dağılımı ve IL-8 atılımının İYE tanısında ve sistit ile akut piyelonefrit ayırıcı tanısındaki yerinin araştırılmasıdır.

## GENEL BİLGİLER

### ÜRİNER SİSTEM ANATOMİSİ

Böbrekler, psoas kası boyunca, retroperitoneal yerleşirler ve oblik konumdadırlar. Karaciğer nedeni ile sağ böbrek sol böbreğe göre daha aşağıdadır. Kanlanması abdominal aortadan çıkan renal arter aracılığı ile olur (4).

Piramitlerin uzantıları ile çentikleşmiş 8-12 adet minör kaliks birleşerek pelvise boşalan 2-3 adet major kaliksi oluşturur. Böbrek pelvisi aşağı iç yanda incelenerek üreteri oluşturur. Üreter S şeklinde borudur. Göreceli darlıkları vardır. Bu darlıklar üreteropelvik bileşke, üreterin iliyak damarları çaprazladığı yer ve mesane içine girdiği yerdedir (4).

Çocuklarda mesane erişkinine göre biraz daha yukarıda yerleşir. Boş iken pelvis içinde dolu iken daha yukarıda yer alıp pelvis dışına çıkar (4).

### İŞEME FİZYOLOJİSİ

Fetusta işeme refleksi mesane kasılmaları ile ortaya çıkar. Mesane kasılması ile aynı anda sfinkter gevşemesi olur. İdrar depolanması ise pudental ve sempatik sinirle ilişkili olarak detrusorun kasılma aktivitesinin inhibisyonu ve beraberinde eksternal sfinkterin artmış aktivitesi ile mesane boynu ve proksimal üreterin kapanması sonucu oluşur (5).

Bebekler düzenli olarak günde 15-20 defa refleksi olarak işerler. Zamanla mesane genişler ve mesane kapasitesi artar. Bebeklerin mesane kapasitesi 5-10 ml iken yaş ile bu miktar artar. Mesane kapasitesi [ (yaş (yıl) + 2) X 30 ] ml'ye eşittir (5,6,7).

İdrar kontrolü 2-3 yaşlarında kazanılır. Mesanenin tam boşaltılmaması süt ve oyun çocuklarında sıktır. Çoğu çocukta beş yaşından önce tam kontrol sağlanmış olur. İşeme alışkanlıklarındaki değişiklikler, idrar kontrolü sağlandıktan sonra gece altını ıslatma ve işeme şeklinde değişiklik, İYE bulgusu olabilir (7).

## **İDRAR YOLU EFEKSİYONU**

### **TANIM**

İdrar yolu enfeksiyonu, normal şartlarda steril olan idrarın çeşitli mikroorganizmalar ile enfekte olması şeklinde tanımlanır (1).

### **Bakteriüri**

Mesane idrarında bakteri bulunmasıdır. Normal şartlarda mesane sterildir ve idrarda mikroorganizma bulunmaz. İdrarın elde edilmesi sırasında üretral ve periüretral bölge florası ile bulaş sonucu enfeksiyon olmadan da bakteriüri saptanabilir (1).

Taze idrarın bir ml'sinde  $10^5$  veya daha fazla sayıda koloni oluşturan bakteri (CFU) saptanması anlamlı bakteriürüdür. Bu değer idrarın elde edilişi, çocuğun yaşı, cinsiyeti ve klinik bulgularına göre değişir (2). Semptomatik kız hastada ml'de  $10^2$  CFU koliform bakteri veya  $10^5$  CFU nonkoliform bakteri, semptomatik erkek hastada ml'de  $10^3$  CFU bakteri, asemptomatik hastada 24 saat ara ile alınan ardışık iki idrar örneğinde  $10^5$  CFU bakteri, suprapubik aspirasyon ile alınan idrarda ml'sinde bir CFU bakteri ve kateter ile alınan idrarda ml'sinde  $10^3$  CFU bakteri saptanması anlamlı bakteriüri olarak değerlendirilir (8).

### **Sistit**

Alt üriner sistem enfeksiyonudur. Sık ve ağrılı idrar yapma, karın ağrısı gibi semptomlar ile birlikte fizik muayende  $38^0$  C civarında vücut ısısı ve suprapubik hassasiyet gibi bulguları olan hastalarda idrar örneklerinde anlamlı bakteriüri saptanır (1,2). Ayırıcı tanıda hiperkalsiüri, kristalüri, yabancı cisim, vulvovaginit ve cinsel istismar gibi durumlar da düşünölmelidir (1,2,8).

### **Akut Üretral Sendrom**

Sık ve ağrılı idrar yapma yakınması olup idrar örneklerinde anlamlı bakteriüri saptanamamasıdır (1).

## **Akut Piyelonefrit**

38,5<sup>0</sup> C'den fazla vücut ısı, kusma, halsizlik gibi sistemik semptomlarla birlikte böğür ağrısının eşlik ettiği böbrek parankimi ve toplayıcı sisteminin mikroorganizma ile invazyonu sonucu oluşan enfeksiyondur (1,2).

Ayrıca, nadir olarak böbrek parankimi veya etrafındaki yumuşak dokuda yerleşim gösteren *intrarenal veya perinefritik abse* oluşabilir (1). İYE olan hastalarda nadir bir komplikasyon olan semptomatik bakteriyemi tablosu ise *ürosepsis* olarak tanımlanır (1).

## **Yineleyen İdrar Yolu Enfeksiyonları**

İYE tedavi edilmesine rağmen kızlarda %60, erkeklerde %20 yineleme gösterir. İlk saptanan mikroorganizmadan farklı bir etken ile enfeksiyonun yinelemesine *reenfeksiyon*, ilk saptanan mikroorganizma benzeri bir mikroorganizma ile enfeksiyonun yinelemesine *relaps* denir (3).

## **EPİDEMİYOLOJİ**

İYE, çocukluk çağında sık görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Akut üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. İYE'nun en sık olduğu dönem yaşamın ilk bir yılıdır. Yaşamın ilk bir yılında tanı alan İYE sıklıkla piyelonefrittir. Sistit ise daha çok kızlarda olup 2-6 yaşta görülür (1,2,8).

İYE, ilk aylarda erkek cinsiyette fazla görülürken 3-6. aydan sonra kızlarda sıklık artmaktadır (9).

İki yaş altında ateş yüksekliği olan çocuklarda %3-5 oranında saptanmıştır (10,11). Yaşam boyu sıklık kız çocuklarda %3.3-8.4, erkeklerde %1.1-1.8 olarak bildirilmiştir. Kız çocuklarda üriner sistem anatomisindeki farklılıktan kaynaklanan sıklıkta artış olup erkeklerden 3-5 kat fazladır (12,13).

## ETKEN PATOJENLER

Hemen hemen tüm İYE'ları assendan enfeksiyonlardır (5). Hayatın ilk yılında *enterokoklar* ve *enterobakterler* başta olmak üzere kolon kökenli bakteriler normal periüretal florayı oluştururlar. Bu kolonizasyon bir yaşından sonra giderek azalır. Küçük kız çocuklarında *Escherichia coli* (*E. coli*) baskın gram negatif periüretal türdür. Erkek çocuklarda hayatın ilk altı ayında *E. coli* baskın iken, sonrasında *proteus* baskın hale geçer (1).

İdrar yollarını en yaygın enfekte eden bakteriler gram negatif enterik bakteriler ve çoğunlukla *E. coli*'dir. Kız çocuklarında tüm enfeksiyonların %75-90'ının nedeni *E. coli*'dir. İlk enfeksiyonda etken olma olasılığı çok yüksek olup sonraki yineleyen enfeksiyonlarda bu sıklık giderek azalır (14,15). Diğer etkenler arasında *klebsiella spp.*, *proteus spp.*, *staphylococcus spp.*, *pseudomonas spp.*, *citrobakter spp.*, *serratia spp.* ve *providencia spp.* yer alır (14,15,16).

Obstruktif üropati ve konjenital renal anomalisi olan erkek çocuklarda etken olarak *proteus spp.*'ye sık rastlanır. Gram pozitif bakteriler de %10 oranında etken olup erkek çocuklarda daha sıktır (15,17,18). Anaerobik mikroorganizmalar daha nadir olarak etken olurlar (15).

İYE'larında viral ve fungal etkenler de saptanabilirler. *Adenoviruslar* en önemli viral etken olup daha çok erkek çocuklarda görülür ve hemorajik sistit nedenidir (16). Mesane kateteri uygulanan, daha önce yoğun antibiyotik kullanımı olan, immun sistemi baskılanmış çocuklarda mantarlar etken olarak saptanabilirler. Özellikle de *Candida albicans* böbrekte kolonize olabilir (19,20).

İYE'larında birden fazla etkenin birlikte saptanması genellikle bulaş düşündürmekle birlikte özellikle üriner kateter varlığında, kronik ve yineleyen enfeksiyonlarda birden fazla etken görülebilir (21).

Hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında da en sık izole edilen etken *E. coli* olup *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *enterobacter aerogenes*, *pseudomonas aeruginosa* ve *stafilococcus spp.* daha az sıklıkta etken mikroorganizmalardır (22,23).

Aydın İli'nde yapılan bir çalışmada İYE olan çocuklarda idrar kültüründe en sık üreyen mikroorganizma *E.coli* (%60.3) olduğu, bunu sırası ile *Klebsiella* (10.3),

*Enterobacteriace* (%8.5) ve *Proteus*'un (%6.1) takip ettiği bulunmuştur (24). Ülkemizde Pediatrik İdrar Yolu Enfeksiyonu Çalışma Grubu (PİYEG)'nin 16 farklı merkezde 953 idrar yolu enfeksiyonu olan çocukta yaptığı çalışmada idrar kültüründe benzer olarak en sık üretilen mikroorganizmanın *E.coli* (%64) olduğu, bunu sırasıyla *Klebsiella* (%14.6), *Proteus* (5.9) ve *Enterobacteriace*'nin (%5) izlediği saptanmıştır (25).

## **İDRAR YOLU ENFEKSİYONU PATOGENEZİ**

İYE patogenezi konakçıya ve mikroorganizmaya ait birçok faktörden etkilenir (26). Normal şartlarda üretra distal kısmı hariç tüm üriner sistem sterildir. İYE periüretral florada yer alan mikroorganizmaların assendan yol ile üriner sisteme girişi sonucu meydana gelir. Yenidoğan dönemi dışında nadiren hematojen yol ile İYE gelişebilir. Bu durum sıklıkla bakteriyemiye ikincil olarak gerçekleşir ve etken patojen sıklıkla *Staphylococcus aureus*'tur (1). Mikroorganizmaların hematojen yol ile üriner sisteme ulaşmaları için sıklıkla üreteral obstrüksiyon gibi bir sebebin bulunması gereklidir. Hematojen yayılım genellikle immunitesi tam gelişmemiş, stafilakokal deri ya da sistemik enfeksiyonu olan bebekler ve tüberküloz gibi spesifik mikroorganizma varlığında olur (26).

### **Periüretral Bakteriyel Flora**

Periüretral bölge aerobik ve anaerobik bakteriler ile kolonizedir. Bu bakterilerin varlığı patojenik bakterilere karşı savunma mekanizması oluşturur. İYE oluşumunda ilk basamak periüretral flora bakterilerinin yerinin başta *E. Coli* olmak üzere gram negatif bakterilerin almasıdır. Antibiyotiklerin kullanımı bu değişimin nedeni olabilir. Hayatın ilk yıllarında sağlıklı çocuklarda periüretral bölge florasını *enterokoklar* ve *enterobakterler* olmak üzere barsak kolon kökenli bakteriler oluştururlar. Bu kolonizasyon yaş ile birlikte değişim gösterir. Beş yaşından sonra *enterobakter* ve *enterokoklara* nadiren rastlanır. Kız çocuklarında *E. coli* baskın gram negatif bakteriler periüretral florayı oluştururken erkek çocuklarda ilk altı ayda *E. coli*, sonrasında *proteus* baskın hale geçer (1).

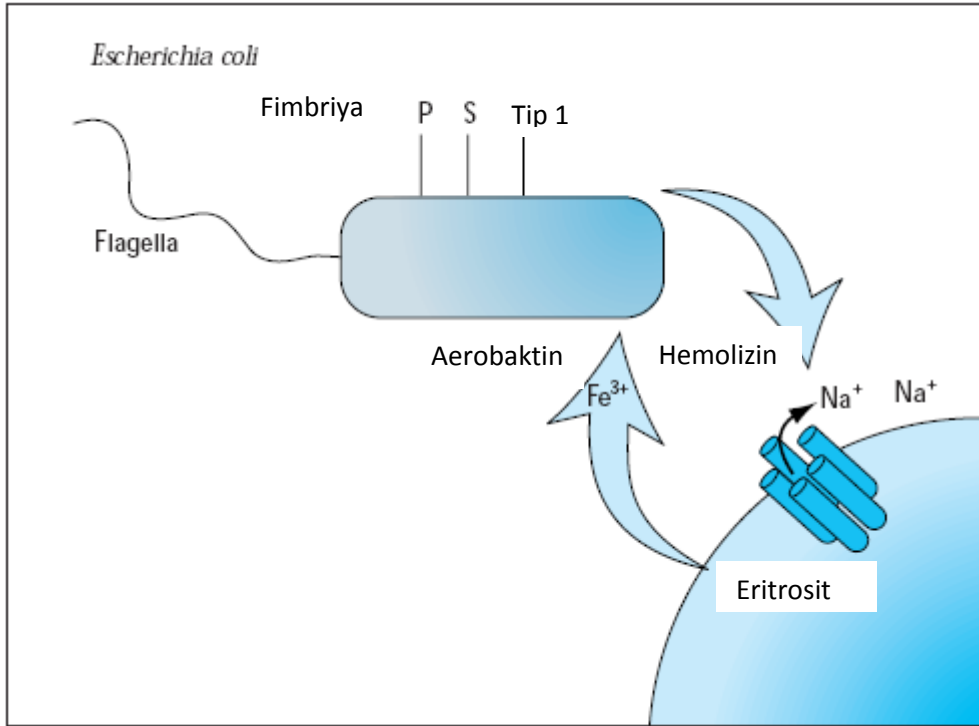
### **Bakteriyel Özellikler**

**Bakteriyel Yapışma:** Üroepitelyal hücrelere bakterilerin yapışması kolonizasyon ve özellikle işemeye karşı bakterilerin kalıcılığı için şarttır. Bakteriyel yapışma bakterinin yüzey

elemanları ile (adhezin, fimbria, pili) epiteliyal mukus veya üroepiteliyal hücrelerdeki reseptörler aracılığı ile olur (27).

Üropatojenik *E. coli*'nin yapışmasında fimbrialar temel rol oynarlar. Anatomik ve fonksiyonel anomalilerin olmadığı durumlarda adheziv kapasite en önemli üropatojenik *E. Coli* özelliğidir. *E. coli* S tipi, P tipi ve Tip 1 olmak üzere üç tip fimbria içerir. S ve P tipi üst üriner sistem epiteline ve böbrek epiteline, Tip 1 ise mesane epiteline tutunmayı sağlar (1,8).

Üropatojenik *E. coli*, epiteliyal hücrelere glikokonjugat reseptörlere spesifik fimbriaları ile tutunur. P fimbrialar, P kan grubu antijenlerini tanıyarak ve akut piyelonefrit ile ilişkilidir (Şekil 1). Reseptöre özgün parça fimbriyal çıkıntıda bulunur. Bağlayıcı reseptörlerden en yaygın olanı Gal $\alpha$ 1-4Gal $\beta$ 'yi tanıyan glikolipit reseptördür. P fimbria içeren *E. coli* türleri barsakta daha uzun süre kalırlar. P fimbria pozitif *E. coli* türleri, P fimbria negatif türlere göre daha fazla IL-8 salınımına neden olurlar (1).

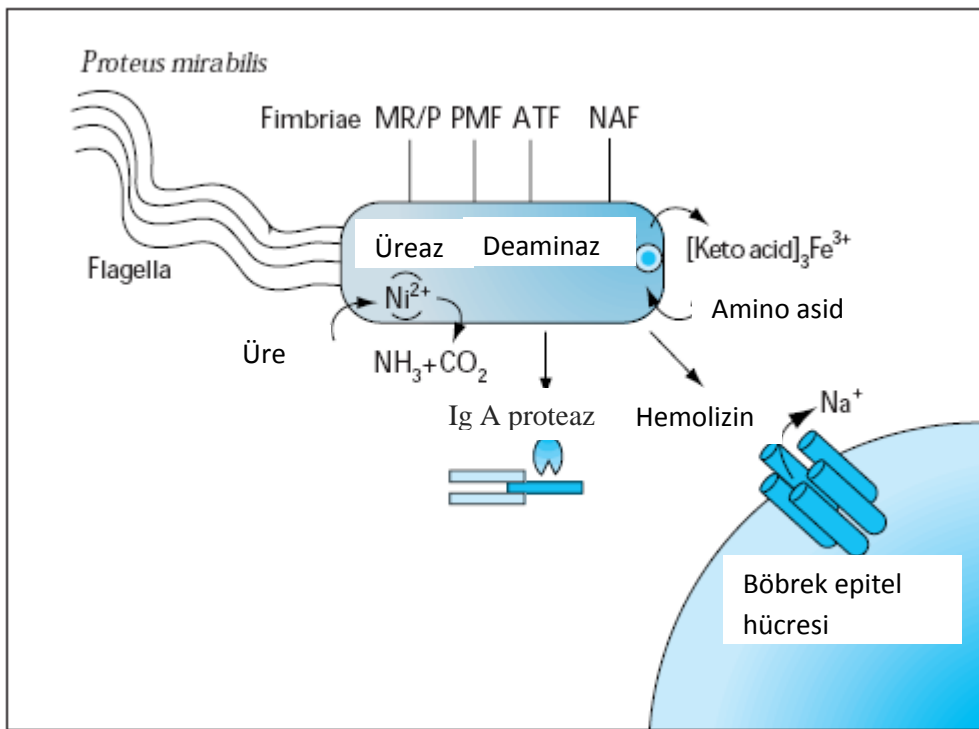


**Şekil 1. Üropatojenik E.coli'nin P fimbriaları ile P kan grubu antijeni arasındaki ilişki (28)**



Tip 1 fimbriya, mannoz içeren reseptörlere bağlanır. Bu reseptörler üroepitelyumda bulunurlar. Ayrıca Tamm-Horsfall Proteinler (THP) ve sekretuar Ig A gibi sekretuar glikoproteinlerde de bulunurlar. Bu durum üroepitelyal hücreleri bakteriyel kolonizasyondan korur. Tip 2 fimbria içeren *E. coli* suşları diğerlerine göre daha patojendir ve enflamatuvar yanıtı belirgin olarak arttırırlar (1,9,28).

*Proteus mirabilis* ve *Klebsiella spp.* de tutunmadan sorumlu fimbria bulundurur (Şekil 2). *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* ve *S. aureus*'a göre üroepitelyal hücelere daha kolay tutunur (29-31).



Şekil 2. *Proteus mirabilis*'in böbrek epitelium hücresine tutunması (28)

**Diğer Virülans Faktörleri:** Hastalardan elde edilen *E. coli* tipleri sağlıklı çocukların fekal florasından elde edilen tiplerden farklı virülans faktörlerine sahiptirler. Bu faktörler; O antijeni ya da endotoksin, kapsüler ya da K antijeni ve adheziv faktörleridir. O antijeni toksiktir, ateş ve yangıyı tetikler. K antijeni fagositoz ve serumdaki antibakteriyel moleküllerin etkisinden korur (1).

Ayrıca hemolizin böbrek tübül hücrelerinde zedeleme, kolisin ortamdaki diğer bakterileri öldürme, kolisin V plazmid demir uptake sistemini kodlama, aerobaktin demir

bağlama kapasitesini artırma yolu ile bakterilerin virülansına katkıda bulunan diğer faktörlerdir (32).

### **Konakçıya Ait Faktörler**

Bakteriyel invazyona karşı fiziksel bariyer (vesikoüreteral reflü yokluğunda tek yönlü idrar akımı, üroepitel, adhezyon molekülleri), kimyasal (üriner proteinler) ve immunolojik (kompleman sistemi, sitokinler, kemokinler, defensinler) korunma mekanizmaları geliştirilmiştir (32).

**Mesane Korunma Mekanizması:** Bakterilerin mesaneye ulaşmasını etkileyen faktörlerin en önemlisi anatomik faktörlerdir. Kızlarda İYE'nun daha sık olması üretranın daha düz, daha kısa ve anüse daha yakın olması nedeniyledir. Erkeklerde ise prostatik sekresyonda bulunan çinko içeren katyonik proteinler güçlü bir antibakteriyel etkinlik gösterir (1,2,33).

İdrar, bakterinin büyümesi ve çoğalması için uygun bir besiyeridir. Bakteri mesaneye ulaştığında normal fonksiyonunu yerine getiren mesanede korunma mekanizmaları sayesinde kolaylıkla elimine edilir. Bakteriyi mesaneden uzaklaştıran en önemli mekanizmalar; tam ve periyodik aralıklarla mesanenin boşaltılması, idrardaki bakteriyostatik ürünler ve mesane epitelium hücreleri tarafından bakterinin öldürülmesidir (1,33).

**İdrar Korunma Mekanizmaları:** Normal koşullarda idrar antibakteriyel korunma mekanizmalarına sahiptir. Bakteriyel çoğalmayı inhibe eden en önemli faktörler idrar osmolaritesinin yüksekliği, yüksek üre konsantrasyonu, organik asit yoğunluğu ve idrar pH'sının düşüklüğüdür (1,33).

İdrarda bulunan THP, glikoprotein yapıda olup *E. coli*'nin üriner traktusa bağlanmasını sağlayan tip 1 fimbriyası ile yarışarak bakterinin adhezyonuna engel olur (1).

**Yangısal Yanıt:** İYE sürecinde yangısal yanıt 3 basamaktan oluşur (32).

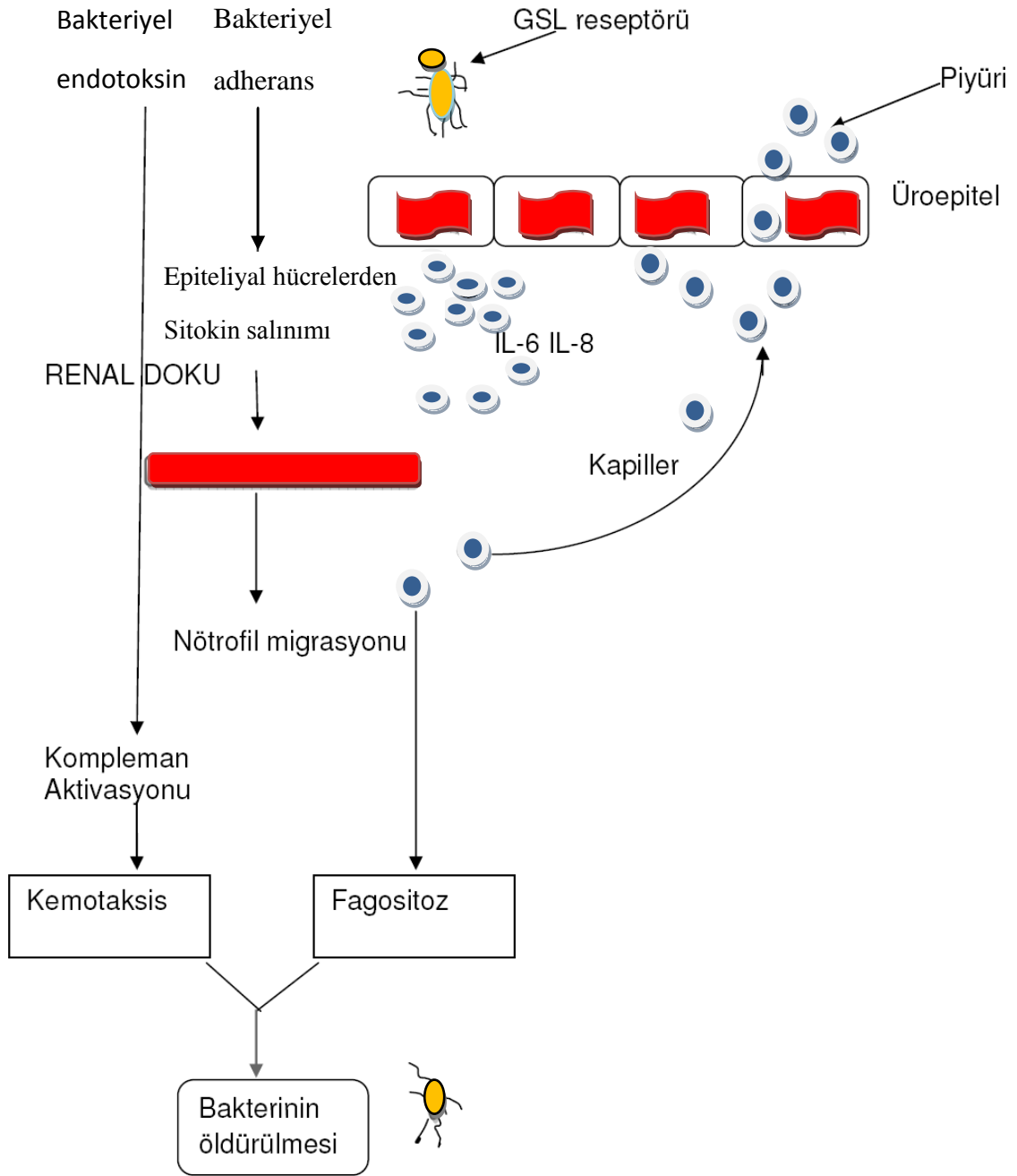
- 1- Üroepitel hücre aktivasyonu
- 2- Doğal immun hücrelerin enfeksiyon bölgesine yönelmesi
- 3- Lokal parçalanma ve invaze olan bakterilerin elenmesi

Üropatojen bakteriler mesaneye ulaştıktan sonra mesane üroepiteliumuna yapışırlar. Bakteriyel yapışma yangısal yanıtı neden olur. Bunun sonucunda da İYE klinik bulguları

meydana gelir. Akut piyelonefrit gelişenlerde böbrek enflamasyonu ile birlikte sistemik yangısal yanıt meydana gelirken sistit gelişenlerde alt üriner sistemi ilgilendiren lokal bir yanıt meydana gelir (1).

Bakterinin üroepitelyuma bağlanması, yangı kaskadının ilk basamağını oluşturur. Bakterilerde bulunan P fimbriya glikosfingolipitleri ile epitelyum hücrelerdeki adhezyon reseptörlerine bağlanırlar. Böylelikle Toll-Like Reseptör (TLR) 4 ara yolunu kullanarak epitelyum hücrelerinden sitokin ve kemokinlerin salgılanmasını sağlarlar. Bunun sonucunda klinik bulgular ortaya çıkar veya enfeksiyon temizlenir (34). Hayvan deneylerinde TLR 4 defekti olan farelerde semptom geliştirme ve enfeksiyonu temizlemede yetersizlik olduğu, ancak bu hayvanlarda asemptomatik bakteriüri hastalara benzer şekilde böbrek hasarlanması olmadığı gösterilmiştir (35).

Bakteri tarafından üroepitelyal hücre aktivasyonu ile yangısal mediatörlerin salınımı ve epitelyum hücrelerden kemokin reseptör üretimi artar. Kemotaksis başlar ve savunma mekanizmasının devamı için dolaşımda nötrofiller artar. Nötrofiller kan dolaşımından dokulara, epitelyum bariyerden geçerek üriner sistem lümenine ulaşır. Hücrel ve moleküler etkileşimler sonucunda lökositler idrara geçer ve piyüri meydana gelir (1) (Şekil 3). İYE'li çocukların idrarlarında IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarında artış olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (36). IL-8 nötrofil ve diğer yangı hücrelerinin idrar yolu üzerindeki yangı bölgesine göçlerini düzenler. Bunun için üroepitel hücre üzerinde bulunan CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerine bağlanır. İYE geliştiğinde bu reseptörlerin sayısı, bağlanan IL-8 konsantrasyonu, dolayısıyla göç eden ve idrara çıkan lökosit sayısı da artar. Yani idrarda IL-8 düzeyi arttıkça piyüri de artar (37,38).



Şekil 3. İYE'da konak yanıtı (39)

## **Yangısal Yanıtta Rol Oynayan Moleküller**

**TLR:** Patojenle ilişkili molekülleri tanıyabilen reseptör ailesidir. Patojene özgün yapılardır. Günümüze kadar 13 tane toll-like reseptör tanımlanmıştır. TLR 1, 2, 3, 4, 6 ve 11 böbrek tübül hücrelerinde eksprese edilirler. Lipopolisakkarit reseptörü, TLR-4 gram negatif bakterileri tanıyarak ve üropatojenik *E. coli* (UPEC)'ye karşı yangısal yanıtta anahtar rol oynar. TLR 2 ise teikoik asit reseptörü olup gram pozitif bakterileri tanıyarak (28,40).

**Üriner Proteinler:** THP ya da üromodulin insan idrarında en çok bulunan proteindir. Böbrekte THP, yalnızca henle kulpunun çıkan kalın kolunda saptanmıştır. THP, UPEC kolonizasyonunu önler ve tip-1 fimbria aracılığı ile bakterilerin üroepitelyuma tutunmalarına engel olur. THP aynı zamanda dentritik hücre olgunlaşmasını uyararak proinflamatuvar rol oynar (32,41,42).

**Kompleman Sistemi:** Bakteriler kompleman sistemini hem klasik hem de alternatif yoldan aktive ederler. Bakterilerin opsonizasyonuna neden olurken konak dokuda da hasara neden olabilirler. Kompleman sistem aktivasyonunun inhibisyonu yangısal yanıtı azaltır ve doku hasarı da azalır (28).

**Sitokinler:** Sitokinler bakteriye karşı savunmada, yangısal süreçte belirgin rol oynayan, küçük ve çözünebilir proteinlerdir. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 proenflamatuar sitokinlerdir ve İYE'nunda böbrek dokusunda artarlar (4,28). İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda serum ve idrarda IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin düzeyinin artırdığı bildirilmiştir (43,44).

### **IL-6**

Proenflamatuar sitokin olup yangısal süreçte erken dönemde düzeyi artar ve ateş yüksekliği ile akut faz reaktanlarında artışa neden olur. İnsanlarda İYE'nunda sistemik yanıtta rol oynarlar. Fibroblastlar, aktive T ve B lenfositler, aktive makrofajlar, endotel hücreleri, mesangial hücreler ve renal tübül hücreler gibi çeşitli hücrelerde salgılanırlar. Böbreğin diğer yangısal hastalıklarında da serum IL-6 düzeyinde yükseklik bulunmuştur (45). Özellikle P fimbriyalı *E. coli* olmak üzere bakteriyel invazyona karşı yanıtta rol oynarlar. Sağlıklı çocuklarda az miktarda bulunurken hasta çocuklarda anlamlı olarak yüksek saptanır (46).

## **IL-8**

İmmun sistemde makrofajlar tarafından üretilen bir sitokin olmasının yanında aynı zamanda bir kemokindir. Kemoatraktan özelliği ilk kez nötrofillerin kemotaksisini uyarması sonucunda saptanmıştır. Nötrofiller için kemotaktik faktör olan IL-8 granüositlerin yangı bölgesine göçünü sağlarlar. Bunun sonucunda proteolitik enzimler salgılanır ve toksik metabolitler açığa çıkar (47). IL-8 nötrofil ve diğer yangı hücrelerinin idrar yolu üzerindeki yangı bölgesine göçlerini sağlamak için üroepitel hücre üzerinde bulunan CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerine bağlanır. İYE geliştiğinde bu reseptörlerin sayısı, bağlanan IL-8 konsantrasyonu dolayısıyla göç eden ve idrara çıkan lökosit sayısı da artar. Yani idrarda IL-8 düzeyi arttıkça piyürinin de arttığını gösteren araştırmalar vardır (37,38).

**Defensinler:** İYE sırasında enfeksiyon devam ettiği sürece böbrek epitelinden  $\beta$  defensinler, infiltre olan nötrofillerden ise  $\alpha$  defensinler salgılanır. Tüm defensinler antimikrobiyal etkinliğe sahiptirler. Bakteri, mantar ve bazı kapsüllü virüsleri öldürebilirler. Ayrıca mast hücre degranülasyonunu ve IL-8 üretimini arttırarak nötrofil kemotaksisi ile doğal immün yanıtı artırır (26,48,49).

**Adhezyon Molekülleri:** Vasküler endotel hücrelere adhezyon için gereklidir. Yangısal hücrelerin kan dolaşımına çıkmasını ve çevre dokulara invazyonunu sağlarlar. Özellikle İntraselüler Adezyon Molekülü (ICAM)-1, Trombosit Endotel Adezyon Molekülü (PECAM) -1 ve E-selektin adezyonda önemli rol oynar (26,48,49).

## **İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

**Tablo I. İYE risk faktörleri (5)**

Kız cinsiyet	Küvette yıkanmak
Sünnetsiz erkek çocuklar	Sıkı iç çamaşırı kullanmak
Veziköüreteral reflü*	Kıl kurdu enfestasyonu
Tuvalet eğitimi	Konstipasyon
İşeme disfonksiyonu	P fimbriyalı bakteriler*
Obstruktif üropati	Anatomik bozukluklar
Üretral girişimler	Nörojenik mesane
Arkadan öne doğru tuvalet temizliği	

**\*Sistit riskini arttırmazken piyelonefrit riskini arttırır.**

## **Üretra Anatomisi ve Uzunluğu**

Kızlarda üretranın kısa, düz ve anüse yakın yerleşimli olması nedeni ile İYE daha sıktır. Dar üretra çapının bayanlarda yineleme için risk olduğu bildirilmişse de internal üretral çapın bakteriyürik ve nonbakteriyürik çocuklarda farklı olmadığı gösterilmiştir (1,50,51).

## **İşeme Disfonksiyonu**

Mesanenin periyodik ve tam olarak boşalması enfeksiyonlara karşı dirençte önemlidir. Disfonksiyonel işeme ya da detrusör sfinkter dissinerjisi olarak da adlandırılan işeme disfonksiyonu tipik olarak 3-7 yaşlarında görülür. Hastaların çoğunda üriner inkontinans vardır. Gün içinde birçok kez ani idrar yapma veya sıkışma hissi görülür. Mesane duvarında kalınlaşma vardır. Ürodinamik çalışmalarla tanı konulur. Bu çocuklarda İYE ve vesikoureteral reflüye yatkınlık vardır (52,53).

## **Sünnet**

İlk bir yılda İYE tanısı alan erkek çocukların %90'ının sünnetsiz olduğu, sünnetsiz erkek çocukların sünnetli erkek çocuklara ve kız çocuklara göre İYE sıklığında 10-20 kat artış olduğu bildirilmektedir. İnvitro çalışmalarda patojen *E. coli* suşlarının prepsiyumdaki kolonizasyonlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (54).

## **Kateterizasyon ve Enstrümantasyon**

Üretra alt kısımlarında mevcut olan enfeksiyon etkenleri kateterizasyon ve enstrümantasyon yolu ile mesaneye taşınarak enfeksiyona neden olabilir. Uzamış kateterizasyonlarda %90 civarında anlamlı bakteriüri görülür (21).

## **Üriner Taş**

Üriner sistem taşları tıkanma ve irritasyon sonucu normal savunma mekanizmasını bozarak İYE'na neden olurlar (55). Üriner sistem taşlarının %10-15'inde üreaz yapan *proteus*, *staphylococcus*, *klebsiella*, *providencia* ve *pseudomonas* gibi mikroorganizmalar rol oynar. Bakterilerde bulunan üreaz enzimi üreyi hidrolize ederek amonyum ve bikarbonat oluşturarak idrarı alkali yapar. Alkali idrarda magnezyum amonyum fosfat ve kalsiyum fosfat taşlarının oluşumu kolaylaşır. Taş içinde yerleşmiş olan mikroorganizmalar tedavi edilemediğinden İYE'nun tekrarlama sıklığı artar (56).

## **Metabolik Nedenler**

Hipopotasemi, hiperürisemi ve hiperkalsiüri İYE'na zemin hazırlar. Gut, nefrokalsinoz, A hipervitaminozu ve diyabetes mellitus gibi hastalıklar böbrek dokusunda yapısal değişiklikler oluşması ile akut piyelonefrit gelişmesinde rol oynar (57).

## **Kan Grubu Tipleri**

Kan grubu antijenleri üroepitele bakteriyel yapışmayı etkileyen genetik faktörlerdir. Bu antijenler eritrositlerin üzerinde olduğu gibi üroepitel hücre yüzeyinde de bulunurlar. Üroepitel üzerindeki reseptör glikopeptitleri kan grubu subgruplarından P kan grubu ile ilişkilidirler (58,59). P kan grubu olanlarda epiteliyal hücrelerdeki antijenik yapı bakteriyel reseptörler gibi davranarak yapışmayı kolaylaştırır ve İYE'na yatkınlık oluşturur (60).

## **İmmunolojik Faktörler**

İYE üzerine humoral ve hücreli immunitenin etkisi net bilinmemektedir. Ancak, immün sistem fonksiyonlarında azalma ile seyreden hastalıklarda bakteriyel enfeksiyon riskinin arttığı bilinmektedir. Üriner sekretuar IgA yetersizliği ve üroepitelyumda reseptör yoğunluğu İYE gelişiminde kolaylaştırıcı faktördür (61).

## **Vezikoüreteral Reflü (VUR)**

Vezikoüreteral bileşke işeme sırasında mesanedeki mikroorganizmaların üst üriner sisteme geçişini engeller. VUR, birincil veya ikincil nedenlere ortaya çıkabilir. Birincil VUR, yetersiz bir valvuler mekanizmaya sahip olan intravezikal üreterin longitudinal kasındaki defekte bağlı üreterovezikal bileşkenin doğumsal anomalisidir. Mesane obstruksiyonuna eşlik eden mesane içi basınç artışı ( posterior üretral valv, üreterosel, nörojen mesane) ikincil VUR nedenidir (62,63). Yineleyen İYE olanların %25-50'sinde VUR mevcuttur (64).

## **Diğer Nedenler**

Böbrek ve üreterlerin duplikasyonu, renal kistik lezyonlar, staz oluşturan obstruktif nedenler İYE gelişim riskini arttıran anatomik nedenlerdir (65).

Antibiyotik kullanımı ile floranın eradikasyonu İYE gelişimini artırır (26).



## İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA KLİNİK BULGULAR

İYE'nunda klinik bulgular hastanın yaşı, enfeksiyonun yerleşimi ve altta yatan anatomik ya da nörolojik bozukluklara göre değişkenlik gösterir (1,2). Yenidoğan döneminde, kilo alımında yavaşlama, vücut ısısında düzensizlik, beslenme güçlüğü, emmede azalma, huzursuzluk, kusma, batın distansiyonu ve uzamış sarılık gibi özgün olmayan bulgular görülebilir. Sepsis, yenidoğan döneminde sıklıkla İYE ile birlikte (2).

Yenidoğan döneminden sonra ilk bir yılda klinik bulgular; ateş, huzursuzluk, beslenmeyi reddetme, ishal, kusma ve kilo alamama olabilir. Küçük çocuklarda dizüri, sık idrar yapma, idrar miktarında değişiklik, idrarını fişkırtamama, idrarda renk değişikliği ve idrarda kötü koku olabilir. Ancak idrarda renk değişikliği ve kötü koku dışındaki semptomların anlaşılması güçtür. Daha büyük çocuklarda yakınmalar enfeksiyonun yerleşimine göre değişiklik gösterir (2).

İYE yerleşimine göre (sistit ve piyelonefrit) klinik bulgular farklılık gösterebilir. Dizüri, suprapubik hassasiyet sistitte en sık yakınmalardır. Bunun yanında idrar renginde koyulaşma, sık idrara çıkma, idrarda kötü koku ve özellikle kız çocuklarda daha belirgin olmak üzere idrar kaçırma sistit bulguları arasındadır. Hematüri, *E. coli* ve *adenovirüslerin* neden olduğu hemorajik sistitin bir belirtisi olabilir. Bazen makroskopik hematüri gözlenebilir veya idrarın son kısmı hafif kanlı olabilir. Hafif ateş yüksekliği de eşlik edebilir (2,5).

Akut piyelonefrit varlığında süt çocuklarında sıklıkla 38,5<sup>0</sup> C'yi geçen ateş yüksekliği, huzursuzluk, emmede azalma, kusma, ishal gibi özgün olmayan bulgular vardır. Yenidoğan döneminde piyelonefrite sepsis de eşlik edebilir. Bu durumda taşikardi, taşipne, siyanoz, letarji, meningismus, stupor ve konvulsiyon gibi bulgular da görülebilir. Büyük çocuklarda, yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti de klinik bulgular arasındadır (1,2).

İYE klinik bulgu olmaksızın asemptomatik de seyredebilir. Asemptomatik bakteriüri, üriner sistem ile ilişkili yakınması olmayan kişilerde uygun koşullarda alınmış idrar örneğinde anlamlı sayıda mikroorganizma üremesidir (7). Daha az virülan özelliklere sahip bakterilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çocukluk çağında gerçek prevelansı bilinmemektedir. Ancak asemptomatik bakteriürisi olanların %50'sinde önceden geçirilmiş İYE olduğu bilinmektedir. Spontan düzelme sık ve yineleme olasılığı azdır. Tedavi edilmediğinde böbrekte hasar

gelişimine neden olmaz. Daha virülan bakterilerin enfeksiyon oluşturmalarına engel olduğu için tedavi edilmesi önerilmez (66,67).

Bunların yanında dizürisi olan tüm olgularda İYE varlığından söz edilemez. Başka nedenle ateşi olan ya da dehidratasyonu olan olgularda da dizüri görülebilir. Ayrıca; sabun, şampuan, deterjanlar gibi lokal iritanlar, sıkı iç çamaşırı giymek, vulvovajinit ve hiperkalsiüri de dizüriye neden olur (2).

## **İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA TANI**

Klinik bulgular ve idrar örneğinin idrar daldırma çubuğu ve mikroskopik incelemesi ile İYE'nundan şüphelenilir. Ancak kesin tanı uygun koşullarda alınmış idrar kültüründe anlamlı sayıda mikroorganizmanın üretilmesi ile konulur (5).

## **İDRAR ÖRNEĞİNİN ALINMASI**

İdrarda bakteri atılması diüurnal varyasyon gösterir. Mesanede beklemiş sabah ilk idrarda atılan bakteri sayısı en yüksektir. İYE tanısı için alınacak en uygun idrar örneği sabah alınan ilk idrardır. Alınan örnek hemen ekilmeyecekse, oda ısısında 60 dakika veya +4<sup>0</sup> C'de 24 saat saklanabilir (50,51).

İdrar analizi ve kültürü için idrar örneğinin alınma yöntemi de önemlidir. Bebek ve/veya sfinkter kontrolü gelişmemiş ya da altta yatan bir hastalığa bağlı sfinkter kontrolü olmayan çocuklarda idrar örneği, idrar toplama torbası, üretral kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile alınabilir. İdrar kontrolü gelişmiş çocuklarda orta akım idrarı genellikle yeterlidir (2,5).

## **Torba İdrarı**

Bebeklerde genital bölge cildinin sabunlu, sulu ve kuru pet ile temizlenmesinden sonra yapışkan, steril idrar toplama torbası ile idrar örneği alınabilir. Kültür sonucu negatif olduğunda anlamlıdır. Ancak özellikle sünnetsiz erkek çocuklarda ve kız çocuklarda pozitif sonuç bulaş ta olabilir (5). Torba yapıştırıldıktan sonra 30 dakika içinde alınan idrar örnekleri

kültür için kullanılır. Süre uzadığında bulaş olasılığı artar (68). Gerekğinde kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile idrar örneği alınarak kültür tekrarlanır (5).

### **Suprapubik Aspirasyon**

Kültür için en güvenilir idrar örneği mesane aspirasyonu ile alınır. Mesanesi dolu çocuklarda, bir yaşın altında, hatta prematüre bebeklerde güvenilirlikle uygulanır. Hematüri ve barsak perforasyonu gibi komplikasyon oranı az olup başarı oranı yüksektir (1). Bebeklerde mesanede az miktarda idrar olduğunda da mesane pelvis dışına çıktığından işlem ultrasonografi (USG) eşliğinde kolaylıkla yapılır (2). Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi bölümünde yapılan bir çalışmada yaşları 1-15 ay arasında olup İYE düşünülerek eş zamanlı torba ve suprapubik idrar kültürü alınan 81 çocuğun idrar kültürü sonuçları değerlendirilmiştir. Torba idrar kültürünün sensitivitesi %85.7, spesifitesi %12.2, pozitif kestirim değeri %8.5 ve negatif kestirim değeri %90 olarak bulunmuştur (69). Türkmen ve ark.'nın (70) İYE düşünülen yenidoğanlar ile yaptığı bir çalışmada da torba idrar kültürünün bulaş ve yalancı pozitiflik oranının yüksekliği nedeni ile güvenilir olmadığı gösterilmiştir.

### **Mesane Kateterizasyonu**

Elde edilen idrar örneği uygun koşullar sağlanarak alınıyorsa güvenilirdir. El ve deri sterilizasyonu sağlandıktan sonra uygun boyutta sonda ile üretra kateterize edilerek örnek steril bir kaba alınır. Üretradaki mikroorganizmaların steril olan mesaneye taşınması ve travmatik bir işlem olması dezavantajlarıdır. Sfinkter kontrolü olmayan suprapubik aspirasyon yapılamayan çocuklarda tercih edilir. 1000 CFU/ml mikrororganizmanın üremesi pozitif kabul edilir (1,2).

### **Orta Akım İdrarı**

Sfinkter kontrolü olan bir çocukta idrar kültürü için örnek orta akım idrarı olarak alınabilir. Örnek alınmadan önce steril gazlı bez ile sabunlu su kullanılarak kızlarda labium minörler açılarak önden arkaya, erkeklerde sünnetsiz ise prepisyum geri çekilerek glans penis temizlenmeli ve kurulmalıdır. İdrarın ilk kısmı dışarı yapıp orta akım idrarı steril idrar kabına alınmalıdır. Kız çocukları ve sünnetsiz erkeklerde periüretral ve üretral mikroorganizmalar ile bulaş olasılığı fazladır (1,2,5).

## İDRAR ÖRNEĞİNİN MAKROSKOPİK İNCELEMESİ

İdrarın normal rengi günlük sıvı alımına göre değişmekle birlikte saman sarısı rengindedir. İdrarın makroskopik incelemesi bulanıklık ve pigmentüri varlığını ortaya koyar. Bulanıklık, sıklıkla çok sayıda vajinal kaynaklı skuamöz epiteliyum hücrelere, lökositlere, bakterilere veya amorf fosfat ve üratlara bağlı olarak oluşabilir. Bununla birlikte patolojik örneklerin zaman zaman berrak görünebileceği de unutulmamalıdır. Dolayısıyla bulanıklığın olmaması güvenilir bir yöntem değildir (71).

Bazı ilaçlar idrar renginde değişikliğe neden olabilirler. Fenazopiridin idrarı turuncuya, rifampin sarı-turuncuya, nitrofurantoin kahverengiye, L-dopa,  $\alpha$ -metil dopa ve metronidazol kırmızı-kahverengiye boyayabilir. Pancardaki betasiyanin, laksatiflerdeki fenolftalein, sebze boyaları, konsantre ürat, kas travmasına bağlı miyoglobinüri ve hemolize bağlı hemoglobinüri varlığında da idrar kırmızı renkte görünür (72).

## İDRAR DANSİTESİ

Böbreklerin idrarı konsantre ve dilüe etme yeteneğinin göstergesidir. İdrar dansitesi refraktometrik, hidrometrik ve idrar daldırma çubuğu yöntemi gibi çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Günümüzde idrar daldırma çubuğu yöntemi tercih edilmektedir. 1010 altındaki dansite hipostenürik, 1010-1025 izostenürik ve 1025 üzeri hiperstenürik idrar olarak değerlendirilir. Litrede 10 gram protein varlığı dansiteyi 0.003, litrede 10 gram glikoz varlığı dansiteyi 0.004 artırır (73).

## İDRAR ÖRNEĞİNİN KİMYASAL İNCELEMESİ

Bu yöntem idrar daldırma çubukları kullanılarak uygulanır.

### İdrarın pH'sı

Plazma ve hücre dışı sıvı arasındaki hidrojenin dengesi pH'yı gösterir. Vücutta metabolik aktivite sonrası oluşup akciğerlerle atılmayan sülfirik asit, fosforik asit, hidroklorik asit, bazı ketonlar, az miktarda pirüvik ve laktik asit glomeruler filtrasyona uğrayıp idrar ile

atılırlar (73). Normal idrar pH'sı 6-7 aralığındadır. pH <6 ise asidik, pH >7 ise alkali olarak değerlendirilir. Birkaç özel durumda idrar pH'sı önem taşır. Kalsiyum taşları olan nefrokalsinozisli hastalarda renal tubuler asidoz olabilir ve idrarı asidifiye edemezler (74). En sık *proteus spp.* olmak üzere üreyi parçalayan mikroorganizmalarla olan idrar yolu enfeksiyonlarında idrar alkalidir. Tüm bunların yanında oda sıcaklığında bekletilmiş idrar da alkali olur (75).

### **Protein**

Bromfenol mavisi içeren idrar daldırma çubukları idrarda 10 mg/dl'den fazla proteini belirleyebilir. İdrar daldırma çubukları sadece albümini ölçerler (74). Herhangi bir problem olmaksızın ayakta durma sonrası ortostatik proteinüri görülebilir. Ayrıca uzun süreli ateş, ağır egzersiz sonrasında da geçici proteinüri olabilir (75). Normalde idrar ile protein atılımı 4-6 mg/m<sup>2</sup>/gün olup, 20-40 mg/m<sup>2</sup>/gün protein atılımı nefritik, 40 mg/m<sup>2</sup>/gün'den fazla protein atılımı nefrotik düzeyde proteinüridir (76). İYE'nunda da günde 2 gramdan az protein atılımı olabilir (75).

### **Glikoz**

İdrar daldırma çubukları glikoz tayini için glikoz-oksidadz-perosidadz testleri kullanılır ve oldukça hassastır (74). Kan glikoz değeri 180 mg/dl üzerinde olduğunda glikozüri görülür. Fazla miktarda aspirin alımı, askorbik asit veya sefalosporin kullanımında da idrar daldırma çubuklarında yalancı pozitiflik olur (75). Diyabetes mellitus gibi bazı endokrin hastalıklarda, asfiksi ve beyin tümörü gibi bazı merkezi sinir sistemi hastalıklarında hiperglisemiye eşlik eden glikozüri görülür. Gebelik ve böbrek tübuler fonksiyon bozukluğunda hiperglisemi olmaksızın glikozüri görülebilir. İYE'nunda idrarda bulunan bakteriler glikozu metabolize ederek testi pozitifleştirebilirler (73).

### **Hemoglobin**

İdrar daldırma çubuğu ile hemoglobin testi sadece hematüri varlığında olmayıp idrarda miyogloblin ya da serbest hemoglobin olduğunda da pozitif olur. Test pozitifse hematüriyi kesinleştirmek için mutlaka ışık mikroskobu ile bakılmalıdır (74).

## **Nitrit**

Pozitif nitrit testi idrarda bakteri varlığını gösterir. Normalde idrarda bulunan nitratlar bazı bakteriler tarafından nitrite indirgendiğinde test pozitif olur. Uygun koşullarda alınmayan ya da bekletilmiş idrarda yalancı pozitiflik olabilir (73). İYE olan olgularda sık idrara çıkma nedeni ile idrar mesanede yeterince beklemediğinden yanlış negatif sonuç olabilir (75). Ayrıca mevcut bakteri nitrit redüktaz içermiyorsa, diyetle nitrat yoksa, idrar asidik ise yalancı negatif sonuç olabilir. Bunların yanı sıra idrarı kırmızıya boyayan ilaç alımında yalancı pozitiflik olabilir (74).

## **Lökosit Esteraz**

Lökosit içeren idrarda kolorimetrik olarak enzim tayinine dayanan bir metoddur (74). Bu test granülositik lökositlerde esterazın varlığına dayanan bir testtir. Esteraz aktivitesi lökositlerin azurofilik veya primer granüllerinde gösterilmiştir (73). Enfeksiyon olsun olmasın idrarda beyaz kan hücresi varlığında pozitif olur (74). Piyürinin iyi bir göstergesi olmasına karşın bakteriüriyi tanımlayamaz. Sıklıkla nitrit testi ile birlikte kullanılır (77). Oksidan ajanlar, trikomonas ve eozinofiller yanlış pozitif sonuç verebilirler. Glikozüri, fenazopridin hidroklorür, nitrofurantoin, askorbik asit ve rifampin yalancı negatif sonuç verebilir (78).

## **İDRARIN MİKROSKOPİK İNCELEMESİ**

İdrarın mikroskopik incelemesi, böbrek hastalıklarında en yaygın kullanılan laboratuvar testidir. Farklı mikroskopik inceleme metodları vardır. En doğru sonucu almak için mikroskopik inceleme deneyimli bir doktor ya da teknisyen tarafından yapılmalıdır (73).

### **Standart Işık Mikroskopik İncelemesi**

Sabah ilk idrar örneğinin alınıp birkaç dakikada incelenmesi en uygundur. Santrifüj edilmiş idrar örneği kullanılır. Santrifüj hızları ve süresi hücre sayısını etkileyebilir. Ayrıca idrar örneği alındıktan sonra geçen süre, incelemeyi yapan kişi ve kullanılan mikroskop da sonuçları etkileyebilir. 1000-2000 devirde, 5-10 dakika santrifüj edilmesi önerilir (71,73). Santrifüj sonrası tüpün altında kalan sediment lam üzerine dökülüp lamel ile kapatılır. Mikroskopun diyaframı mümkün olduğu kadar kısılarak aşırı aydınlatmadan kaçınılması

önlenir (71,75). Işık mikroskobunda X40 büyütmede her sahada beş ve üzerinde lökosit olması piyüri olarak tanımlanır (77,79).

Piyüri varlığı İYE bulgusu olabilir. Ancak her İYE’nde piyüri olmayacağı gibi İYE olmaksızın piyüri görülebilir (5). Bakteriyel enfeksiyon olmaksızın piyüri görülebilir ve buna steril piyüri denir. Ateş, dehidratasyon, balanit, vulvit, renal tüberküloz, oral polio aşısı sonrası, akut apandisit, üretra travması, glomerulonefritler, gastroenteritler ve solunum yolu enfeksiyonları steril piyürinin görüldüğü durumlardır (80).

Lökositlerin dışında eritrositler, epitelium hücreleri, bakteriler ve silendirler görülebilir. Silendirler lamel kenarına doğru kümeleşme eğilimindedir. Lökosit silendirleri piyelonefrit, eritrosit silendirleri glomerüler hastalıklar ve hiyalen silendirler tübüler hastalıkları düşündürür (75).

### **İdrar Sedimentinin Giemsa İle Boyanması**

Polarize ışık mikroskopisi idrar sedimentindeki elemanların çoğu için uygun bir görüntüleme sağlar. Ancak eozinofiller, atipik üroepitelial hücreler, lenfositler ve polimorf nüveli lökositlerin tanınmasında ışık mikroskopisi yetersizdir. İdrar yaymasının giemsa ile boyanması ile bu hücreler tanınabilir (81). Akut interstisyel nefritte eozinofillerin, renal allograft akut sellüler rejeksiyonunda lökositlerin, üriner sistem malignitelerinde atipik üroepitelial hücrelerin gösterilmesi için idrar yaymasından yararlanılan çalışmalar vardır (82,83,84). Literatürde incelendiği kadarıyla İYE tanısında idrar yaymasının kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

### **Faz-kontrast Mikroskopi**

Işık mikroskopisine göre üstünlükleri vardır. Bakterilerin, idrardaki lökositlerin detaylarının ve eritrosit şekillerinin görülebilmesi ışık mikroskopisine göre faz-kontrast mikroskopik incelemenin daha kolay olacağı görüşünde olanlar vardır (2).

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) İYE rehberi önerilerine göre, risk faktörü olmayan çocuklarda klinik bulgular varlığında idrarda lökosit esteraz pozitif-nitrit pozitif saptandığında İYE tanısı konularak tedavi başlanması ve risk faktörü olanlarda tedavi öncesi idrar kültürü için örnek alınması, lökosit esteraz negatif-nitrit pozitif ise idrar kültürü için örnek alındıktan sonra tedaviye başlanması, lökosit esteraz pozitif-nitrit

negatif ise idrar mikroskopisi ve kültür sonucuna göre tedaviye başlanması, lökosit esteraz negatif-nitrit negatif ise İYE tanısından uzaklaşıp klinik bulgulara neden olan başka sebeplerin araştırılması önerilmektedir. Mikroskopik incelemede ise bakteri ile birlikte piyüri de varsa İYE olarak değerlendirilmesi, piyüri var iken bakteri yok ise sadece özgün klinik bulgular varlığında İYE düşünülmesi önerilmektedir (85).

## **MİKROBİYOLOJİK İNCELEME YÖNTEMLERİ**

### **Gram Boyama İle İdrarın İncelenmesi**

İdrarda bakterinin saptanması piyüriye göre İYE için daha güvenilir ve duyarlıdır (86). Uygun koşullarda alınmış, santrifüj edilmemiş idrar örneği gram ile boyanarak mikroskopta incelendiğinde bir veya daha fazla bakteri görülmesi  $10^5$  CFU/ml bakteri üremesi ile ilişkili bulunmuştur (5,87). Güvenilir bir yöntem olup kısa sürede sonuç verir. Bu yöntem ile konulan olası İYE tanısı idrar kültürü ile doğrulanmalıdır (88).

### **İdrar Kültürü**

İYE tanısının konulmasında idrar kültürü altın standart olup idrarda patojen bakterinin tam olarak tanımlanması, sayısının belirlenmesi ve tedavide hangi ilaçların kullanılacağı tahmin edilmesi için idrar kültürü gerekli bir yöntemdir (89). Uygun koşullarda alınan idrar kalibre edilmiş platin çubukla (0.01-0.001 ml) agar plaklara ekilerek  $37^0$  C'de 24 saat enkübe edilerek koloni sayılır. Üreme olmazsa 72 saate kadar enkübasyon devam ettirilir. Orta akım idrar örneği de  $10^5$  CFU/ml bakteri, kateter ile alınan idrar örneğinde  $10^3$ - $10^4$  CFU/ml bakteri, suprapubik aspirasyon ile alınan idrar örneğinde bir bakteri kolonisi üreme olarak kabul edilir. Üriner sistem yakınması olmayan olgularda iki hafta içinde farklı günlerde alınan idrar örneklerinde aynı mikroorganizmanın üretilmesi kültürün pozitif olması anlamına gelir (1,2,90). İdrar örneğinin antibiyotik kullanımı sonrası alınması, örnek alınmadan önce dezenfektanlar ile temizlik yapılması, idrarın mesanede beklememiş olması gibi nedenlerle yanlış negatif sonuçlar olabileceği gibi idrar örneğinin steril koşullarda alınmaması, örneğin alındıktan sonra kısa sürede laboratuvara ulaştırılmaması, işeme başlangıcındaki idrarın alınması gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlar olabilir (1,2,90).



## **İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

İYE olan çocuklarda görüntüleme yöntemlerinin amacı, enfeksiyona neden olabilecek anomali varlığının saptanması yanı sıra akut dönemde enfeksiyon yerleşim yerinin saptanmasına yardımcı olmaktır (5). İlk yapılması gereken görüntüleme yöntemleri direk üriner sistem grafisi ve ultrasonografidir (91).

### **Direk Üriner Sistem Grafisi**

Üriner taş, nefrokalsinozis ve böbrek boyutları hakkında bilgi veren ve kolaylıkla yapılabilen bir tetkiktir (92).

### **Ultrasonografi (USG)**

Girişimsel olmayan bir tetkiktir. Yapan kişiye bağlı olması bu tetkikin dezavantajıdır (90). Hidronefroz, renal ya da perirenal abselerin dışlanması için USG yapılmalıdır. Ayrıca genişlemiş böbreği göstererek %30-60 vakada akut piyelonefrite işaret edebilir. Renal skarların %30'unu gösterir (5). Amerikan Pediatri akademisi iki yaş altında ateşli İYE geçiren tüm çocuklara USG önermektedir (93).

### **Dimerkaptosüksinik Asid ile Statik Böbrek Sintigrafisi (DMSA)**

<sup>99m</sup>Teknesyum DMSA renal korteksi en iyi görüntüleyen radyofarmosötik maddedir. Tübüler fonksiyon ile ilgili bilgi vermez (94). Skar dokusunu göstermek için en duyarlı ve doğru tetkiktir. Radyoizotop tutulumunda azalma nedeni ile olan hipoaktivite piyelonefrit tanısını destekler. Akut piyelonefrit tanısı kesin olmadığında yararlı olur (5).

### **Miksiyosistoüretrografi (MSUG)**

Özellikle VUR, travma, çift toplayıcı sistem, posterior üretral valv, üretral polip ve üreterosel gibi patolojilerin araştırılmasında kullanılan, sonda takılmasını gerektirdiği için girişimsel olan bir yöntemdir. VUR tanısının konulması ve derecesinin belirlenmesinde altın standart tetkiktir (91). Radyasyon dozu yüksektir ve gonadlar korunmalıdır (90). Tetkik sonrasında enfeksiyon gelişme riski yaklaşık olarak %1.7 olup kateterizasyona bağlıdır (95).

## **İntravenöz Piyelografi (IVP)**

Pelvikaliksiyel sistemin anatomik olarak görüntülenmesine izin veren tek yöntemdir (90). Renal skar tanımlanmasında DMSA sintigrafisine göre daha az, USG' ye göre daha duyarlıdır (92). Skarın görüntülenebilmesi için 8-24 ay geçmesi gereklidir. Küçük çocuklarda uygulama güçlüğü, çekim sırasında alınan radyasyon, görüntü kalitesinin hastanın barsak gazları pozisyon ve solunum hareketlerinden etkilenmesi bu tetkikin dezavantajlarıdır (90,92).

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

Üriner traktusu görüntülemeye kullanılır. Piyelonefritik lezyonları tanımda duyarlılığı %91, özgüllüğü %89'dur (96).

## **ALT VE ÜST İDRAR YOLU ENFEKSİYONU AYIRICI TANISI**

Patogenezi, tedavisi ve prognozu farklı olan alt ve üst İYE ayırıcı tanısını yapmak oldukça önemlidir (1).

İYE'nu yerleşim yerini belirlemede klinik bulgular yol gösterici olmaktadır. Dizüri, suprapubik hassasiyet, idrar renginde koyulaşma, sık idrara çıkma, idrarda kötü koku ve idrar kaçırma alt İYE bulgularıdır. Üst İYE varlığında huzursuzluk, emmede azalma, kusma, ishal gibi özgün olmayan bulguların yanı sıra sıklıkla 38,5<sup>0</sup> C üzerinde ateş eşlik eder. Alt İYE varlığında da ateş yüksekliği olabilir. Ancak, genellikle 38<sup>0</sup> C civarında seyreder. Yenidoğan döneminde sepsis bulgularının olması; büyük çocuklarda yan ağrısı, kostovertebral açığı hassasiyeti varlığı üst İYE'nu düşündürür (1,2,10).

Alt ve üst İYE ayırımında klinik bulguları içeren kriterler ilk kez Jodal (97) tarafından tanımlanmıştır. Bu kriterler zamanla modifiye edilmiştir.

1. Ateş yüksekliği (aksiller vücut ısısının >38,5<sup>0</sup>)
2. Sedimentasyon hızının artışı (>35 mm/saat)
3. C-reaktif protein (CRP) düzeyinin artışı (>25 ng/ml)
4. Böbrek konsantrasyon yeteneğinin yaş ile orantılı olarak azalması
5. DMSA'da değişiklikler

Bu kriterlerden üç veya daha fazlasının varlığında veya konsantrasyon yeteneğinde azalma ile birlikte DMSA’da değişiklik olması halinde üst İYE tanısı koyulur.

İYE ayırıcı tanısında idrar proteinlerinin de kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Alfa-1 mikroglobulin, beta-2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin yanı sıra N-asetil-β-D-glukozaminaz (NAG) ve laktik dehidrogenaz (LDH) izoenzimleri de üst İYE varlığında idrarda artar (98,99).

Prokalsitonin, 116 amino asitten oluşan propeptit olup bakteriyel enfeksiyonlarda serum düzeyi yükselir. Normalde serumda <0.5 ng/ml düzeyinde olup bakteriyel enfeksiyon varlığında endotoksinlere yanıt olarak serum düzeyi belirgin artar. Antibiyotik tedavisi başladıktan 48 saat sonra düzeyinde azalma olur. Doğumdan sonraki ilk iki günde enfeksiyon olmaksızın fizyolojik olarak hafif yükselebilir. Üst üriner sistem enfeksiyonlarında alt üriner sisteme göre anlamlı olarak arttığını belirten çalışmalar vardır (100-103).

Makrofaj inhibitör faktör (MİF), TNF-α, IL-1β ve IL-6 proinflamatuvar sitokinlerdir ve İYE’unda böbrek dokusunda artarlar (11,28,104). IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür. Yangı varlığında IL-8 salınımı artar (47). İmmunfloresan tetkikle böbrek kaynaklı bakterilerin IgG antikorları ile kaplı olduğunun gösterilmesi esasına dayanan ve konağın spesifik immun yanıtını değerlendirmede kullanılan antikor kaplı bakteri testi alt ve üst İYE ayırımında oldukça hassastır (1,7,50,105). İYE olanlarda bakteri invazyonuna karşı oluşan özgün immun yanıtın varlığı üst İYE’nu gösterir iken, alt İYE’unda invazyon olmadığından immun yanıt yoktur. Gram (-) basillerin “O” antijenine karşı özgün serum antikorlarının titresinin en az dört kat artmış olması üst İYE göstergesidir (1,50). Böbrek biyopsisi, üreteral kateterizasyon ve mesane yıkama gibi yöntemler güvenilir sonuç verirler, ancak çocuklarda uygulama zorlukları nedeni ile tercih edilmezler (1).

## **İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ**

Semptomatik İYE olan çocuklarda antibiyoterapi verilmelidir. Antimikrobiyal tedavinin üç amacı vardır (1,5).

1. Akut enfeksiyonun temizlenmesi
2. Ürosepsisten korunma

### 3. Kalıcı böbrek hasarından korunma

Semptomatik olguda alt İYE şüphesi varsa uygun koşullarda idrar kültürü alındıktan sonra olası etkene yönelik ağızdan antibiyotik tedavisine başlanır. Kültür antibiyogram sonucuna ve klinik yanıtı göre antibiyotik tedavisine devam edilir. Tedaviye başlandıktan yaklaşık 24 saat sonra idrar steril hale gelir. Beş günlük tedavi yeterlidir (1,2,5).

Semptomatik olguda üst İYE şüphesi varsa uygun koşullarda idrar kültürü alındıktan sonra genellikle parenteral antibiyoterapi başlanır. Yaş grubuna göre en olası mikroorganizmaya karşı bulunduğu bölgenin antibiyotik direncine göre antibiyotik seçimi yapılır. Kültür antibiyogram sonucu ve klinik yanıtı göre antibiyotik tedavisine devam edilir. 3-7 günlük paranteral tedavi sonrasında oral tedaviye geçilebilir. Tedavi süresi 10-14 güne tamamlanmalıdır (1,5).

İYE tanısı alan; dehidrasyonu olan, oral alamayan, yenidoğan döneminde olan ve sepsis düşündüren bulguları olan olgular hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler (5).

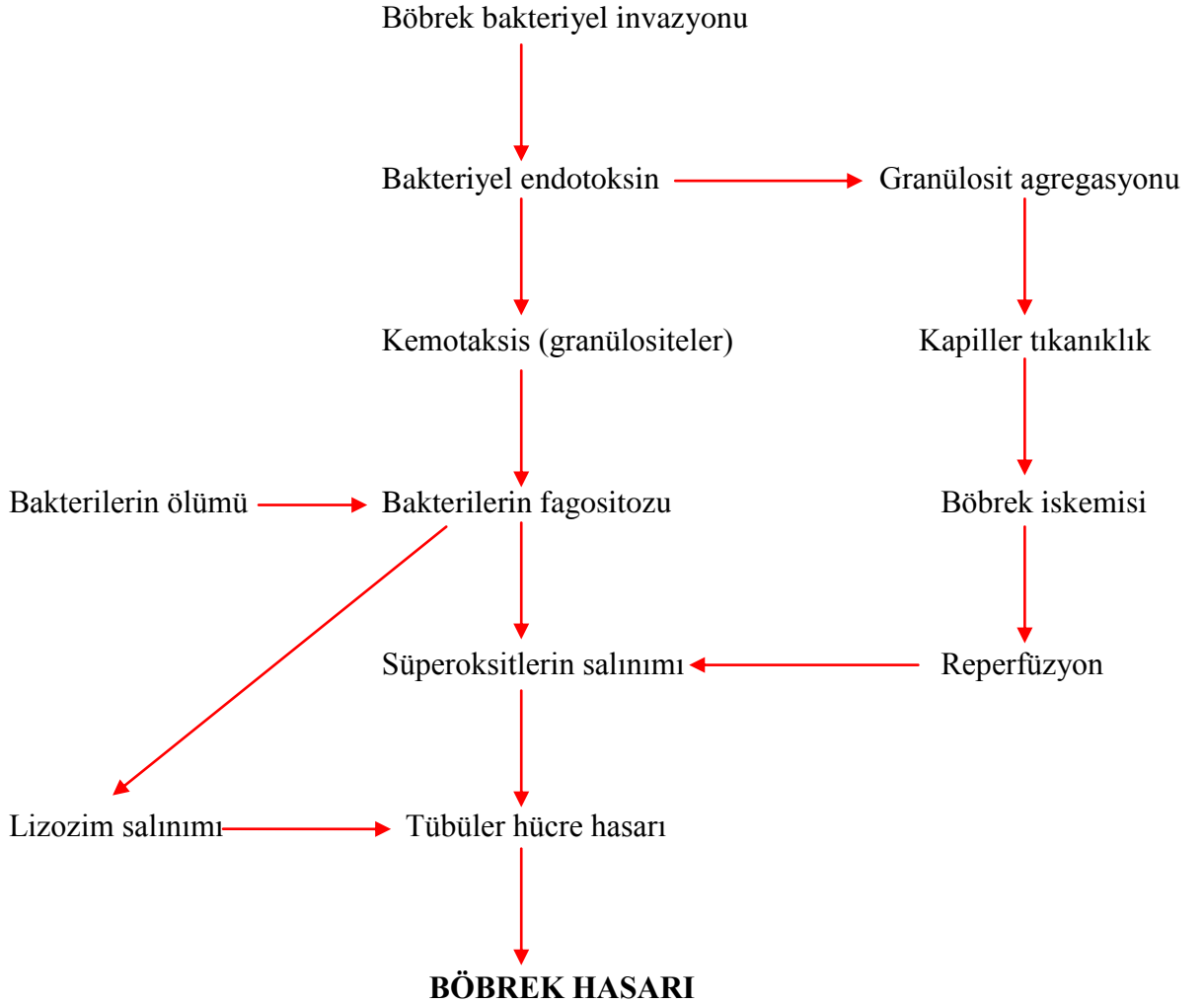
### **İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNDA PROFİLAKSİ**

Düşük doz antibiyotik ile uzun süreli profilaksi, böbrek hasarı gelişme olasılığı yüksek olan olgularda uygulanmalıdır. Bu olgular; üst üriner sistemde dilatasyon ile birlikte vezikoüreteral reflüsü olan, yineleyen akut piyelonefrit atakları olan olgulardır (1). Fetal USG'de üriner sistem patolojisi saptanan asemptomatik sağlıklı bebeklerde doğumun ilk gününden itibaren profilaksiye başlanabilir (90). Profilaksi genellikle 1/3 veya 1/4 dozda gece tek doz şeklinde verilir. Antibiyotik seçimi yapılırken yüksek direnç olmaması ve atılımının çok kısa süreli olmamasına dikkat edilmelidir (1). Profilaksi süresi net olmamakla birlikte İYE yinelemesine neden olacak risk faktörleri ortadan kalkana kadar profilaksiye devam edilir (90).

## İDRAR YOLU ENFEKSİYONU UZUN DÖNEM SONUÇLARI

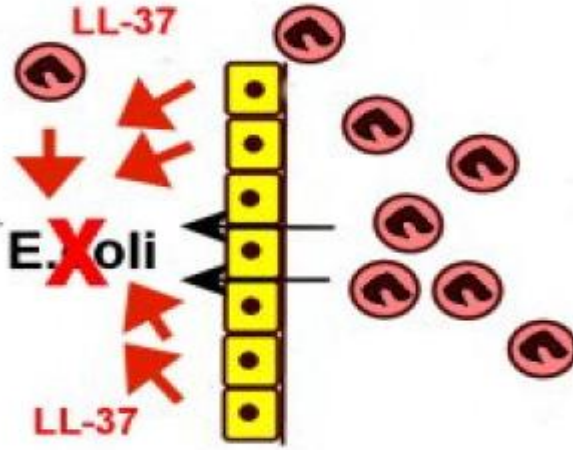
### BÖBREK HASARI

Eğer bakteri mesaneden böbreğe doğru çıkarsa akut piyelonefrit gelişir. Normalde böbrekteki basit ve bileşik papilla idrarın toplayıcı tübüllere doğru geriye akımını engelleyen antireflü mekanizmasına sahiptir. Tipik olarak böbrek alt ve üst polüne yerleşen bazı bileşik papillalar intrarenal reflüye izin verirler. Enfekte idrar immunolojik ve yangısal yanıtı uyarır. Sonuçta böbrek hasarı meydana gelir (5) (Şekil 4).



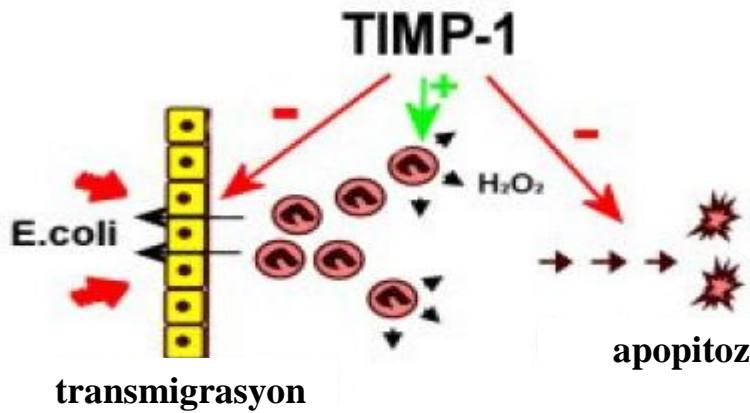
Şekil 4. Akut piyelonefrit sonrası piyelonefritik hasarlanmanın patogenezi (5)

İYE'nun uzun dönemde böbrek hasarı oluşturması ile ilgili çalışmalar matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve doku inhibitörü metalloproteinaz-1 (TIMP-1)'in rolleri üzerine yoğunlaşmış olup fare modelleri ve hücre kültürlerinde çalışmalar yapılmıştır (106) (Şekil 5).



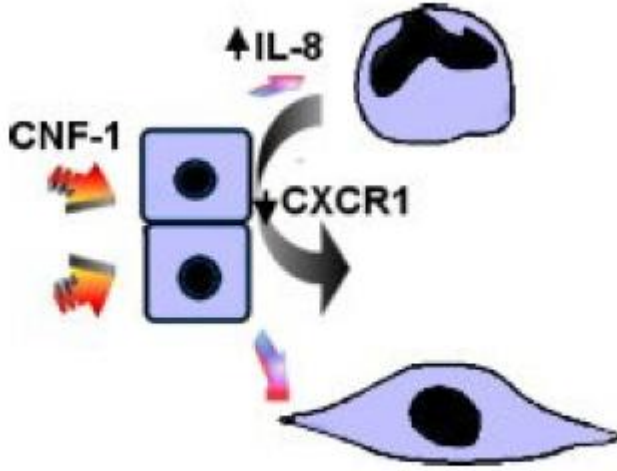
Şekil 5. TIMP-1'in böbrek hasarındaki rolü (106)

Çalışmalarda akut piyelonefritte TIMP-1 ve MMP-9 düzeylerinde artışın yangıda artış ile ilişkili olduğu görülmüştür. TIMP-1 düzeyinin MMP-9 düzeyinden daha etkin bir yangı belirteci olduğu gösterilmiştir. Küçük antimikrobiyal moleküller; katesidin ve defensinler ile büyük antimikrobiyal proteinler; lizozimler ve laktoferrin üroepitelyumdan kaynaklanır ve gram negatif basillere karşı savunmada rol oynarlar (106) (Şekil 6).



Şekil 6. Katesidin ve E.coli inaktivasyonu (106)

Sitotoksik nekrotizan faktör-1 (CNS-1) akut piyelonefritteki rolü tam olarak anlaşılammakla birlikte *E. coli*'nin böbrek hasarlanmasında önemli bir proteindir. CXCR-1 ekspresyonunu baskılayarak IL-8 düzeyini arttırdığı düşünölmektedir. Bunun sonucunda nötrofil göçü olup böbrek hasarında artış olduğu düşünölmektedir (106) (Şekil 7).



**Şekil 7. Piyelonefrit patogenezinde E.coli CNF-1'in rolü (106)**

İYE'larının uzun dönem etkilerinin özellikle küçük yaş gruplarında daha fazla olduğu, vezikoüreteral reflü varlığında böbrek büyümesinin durduğu, enfeksiyonların böbrek hasarı ile sonuçlandığı bildirilmiştir (1,7). Böbrekte oluşan etkilenmenin, çocukta ilk enfeksiyon atağının göröldüğu yaş ile orantılı olduğu, bunun vezikoüreteral reflü varlığı ve derecesinden daha değerli olduğu saptanmıştır (7,50,107).

İYE ilk atağından sonra hasar gelişmiş böbrek ikinci enfeksiyona daha duyarlıdır. Gelişen hasar, yapısal yatkınlık olması nedeni ile papillayı distorsiyon ve alternasyon ile konveks hale getirir. Bu da enfeksiyona yatkınlığı arttırır (5).

Böbrek hasarı doğumsal olarak da görölebilir. Doğumsal olarak görölme oranı erkeklerde daha fazladır (1).

## **HİPERTANSİYON**

Hasar yaygın hale geldiğinde lokalize olan fibrozis nedeni ile böbreğin bazı bölümlerinde kan akımında azalma olur. Dolaşımın daha iyi hale getirilmesi için kan basıncı artar. Bunun sonucunda plazma renin aktivitesi artar ve hastaların %5-30'unda hipertansiyon kliniği gelişir (7,107).

## **KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ**

Yineleyen İYE'ları, böbrek hasarı gelişimine neden olarak son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilirler. İngiltere'de 1960-1970 yılları arasında son dönem böbrek yetmezliği gelişenlerde en sık altta yatan nedenin (%20) vezikoüreteral reflünün eşlik ettiği ya da etmediği yineleyen İYE'ları olduğu bildirilmiştir. Günümüzde bu oranın %1'lere kadar gerilediği bilinmektedir (1). Ülkemizde çocuklarda 2007 yılı verilerine göre kronik böbrek yetmezliği etiyojisinde yineleyen İYE ve vezikoüreteral reflü %19.5 oranda yer almaktadır (3).



## GEREÇ VE YÖNTEM

### GEREÇ

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Proje Araştırma Fonu desteği ile (Proje no: TPF-08004) Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komitesinden onay alınarak yapıldı. Nisan 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine, acil servisine başvuran, serviste yatan İYE şüphesi ve idrar incelemesinde piyürisi olan yaşları 1 ay-15 yaş arasında değişen 82 çocuk çalışmaya alındı. Hiçbir yakınması olmayan rastgele seçilmiş 49 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların ebeveynlerine çalışma ile ilgili yazılı bilgi veren “Bilgilendirme formları” verildi ve yazılı izinlerinin olduğu “Onam formları” okutularak imzalatıldı. Her hastaya çalışma öncesinde bilgi formları dolduruldu. Bu formlarda kimlik bilgileri, geçirmiş oldukları İYE sayısı, eşlik eden diğer hastalıkları, geçirilmiş ameliyat öyküleri, ailede üriner sistem ile ilişkili hastalıkların varlığı, mevcut yakınmaları ve yakınma süreleri, fizik muayene bulguları, çocuğun şu ana kadar yapılmış üriner sistem görüntülemeleri, bakılmışsa CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve kanda lökosit değerleri, idrar kültüründe mikroorganizma varlığı, klinik ve laboratuvar bulgularıyla belirlenmiş enfeksiyon yerleşim yeri sorgulandı.

Ateş yüksekliği, huzursuzluk, iştahsızlık, kusma, idrar yaparken yanma, idrarda renk değişikliği, idrarda kötü koku, idrar miktarında azalma, karın ağrısı, yan ağrısı gibi yakınmaları ve/veya suprapubik hassasiyet, kostavertebral açı hassasiyeti, fimozis, labial sineşi gibi fizik muayene bulguları ile İYE düşünüldü. İdrar sedimenti incelemesinde ışık mikroskopisinde X40 büyütmede her alanda 5 ve üzerinde lökosit saptanması piyüri olarak tanımlandı. Tüm olgulardan idrar kültürü incelemesi istenmişti.

Çalışma grubu kabul kriterleri:

- 1- 1 ay- 15 yaş arasında olması.
- 2- İdrar yolu enfeksiyonu yakınmaları olup idrar bakısında piyürisinin olması.
- 3- İdrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörü olduğu için bakılan idrar tetkikinde piyürisi olması.

- 4- Çalışma hakkında bilgi veren “ Bilgilendirme formlarının” ve çalışmaya alınma izni veren “ Onam formlarının” ebeveynler tarafından doldurulmuş ve imzalanmış olması.
- 5- Çalışmaya başlamadan önce araştırma formlarının doldurulmuş olması.

#### Dışlama Kriteri:

1. Enfeksiyon nedeni ile tedavi dozunda antibiyotik alması.

Çalışmaya alınan olgularda kültür sonucu beklenmeden ve tedaviye başlanmadan önce ilk 30 dakikada aynı idrar örneğinde idrar daldırma çubuğu ve mikroskopik değerlendirilmesi yapıldı.

İdrar yayması giemsa ile boyanarak lökosit dağılımı incelendi.

Otomatik Hücre Sayma Cihazı (OHSC) ile lökosit sayısı ve dağılımı incelendi.

Aynı idrar örneklerinden 2 cc ayrılarak IL-8 düzeyi çalışılmak üzere -40 °C’de bekletildi ve tüm idrar örnekleri toplandıktan sonra Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında IL-8 düzeyine bakıldı.

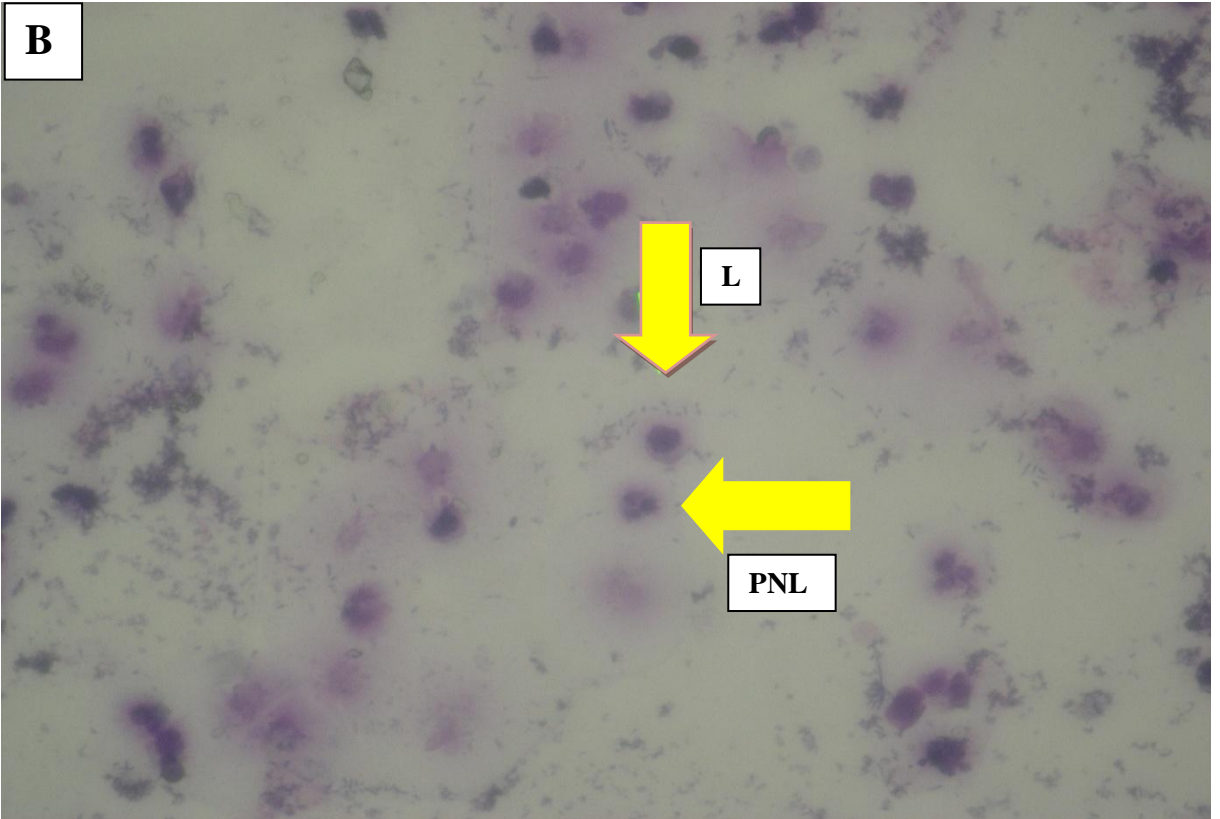
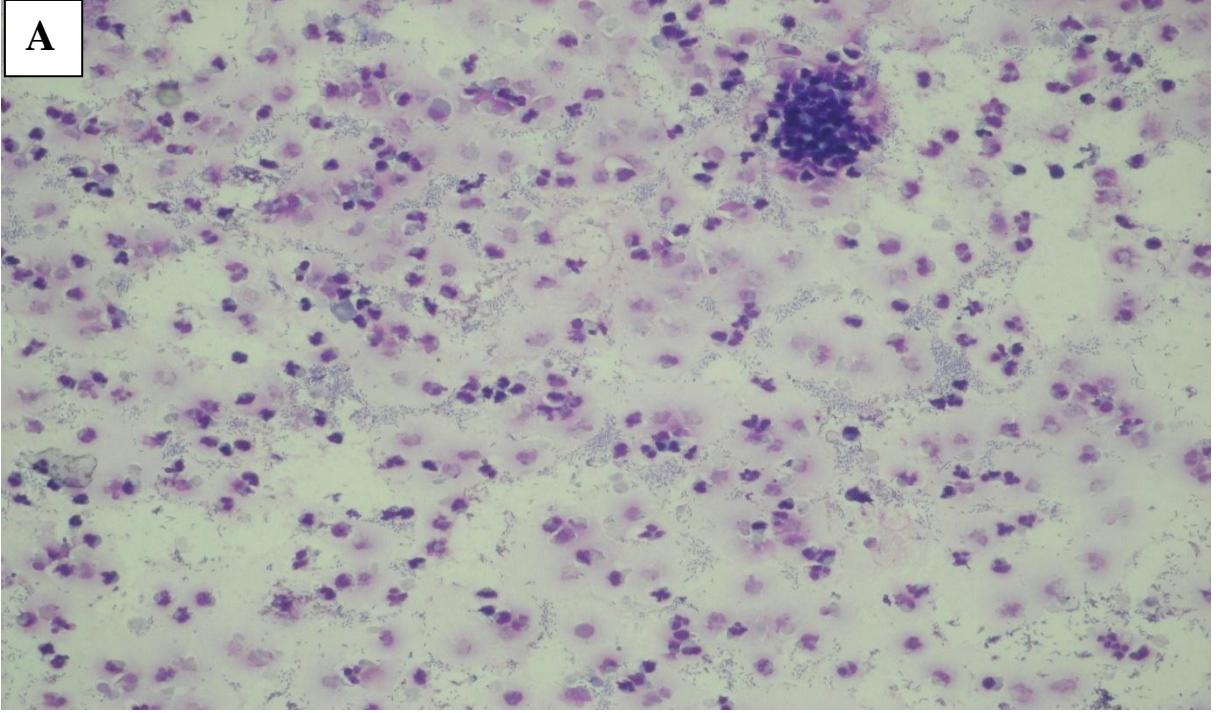
#### Kontrol grubu kabul kriterleri:

- 1- 1 ay- 15 yaş arasında olması.
- 2- Herhangi bir yakınmasının olmaması.
- 3- Eşlik eden hastalığının olmaması.
- 4- Önceden geçirilmiş İYE olmaması.
- 5- Ailede böbrek hastalığı olmaması.
- 6- İdrar daldırma çubuğu ve mikroskopik bakışının normal olması.
- 7- Herhangi bir ilaç kullanmıyor olması.
- 8- Çalışma hakkında bilgi veren “ Bilgilendirme formlarının” ve çalışmaya alınma izni veren “ Onam formlarının” ebeveynler tarafından doldurulmuş ve imzalanmış olması.

Kontrol grubuna alınan tüm olguların idrar daldırma çubuğu (REF-G04010C), mikroskopik incelemeleri yapıldı. Aynı idrar örneklerinde hasta grubunda olduğu gibi IL-8 düzeyine bakıldı.

## YÖNTEM

- 1- İdrar daldırma çubuğu ile inceleme: İdrar daldırma çubuğu idrar örneği ile temas ettirildikten iki dakika sonra renk değişimleri incelendi. Dansite, pH, glikoz, protein, eritrosit varlığı kaydedildi. Lökosit esteraz negatif, eser, 1+, 2+, 3+ olarak değerlendirildi. Nitrit pozitif ya da negatif olarak değerlendirilip kaydedildi.
- 2- Mikroskopik inceleme: Çalışmaya başlamadan önce bir ön çalışma yapıldı. 20 idrar örneği 1000, 1500 ve 2000 devirlerde; 3-5-10 dakikada santrifüj edildi. 1500 devirde 5 dakika santrifüjde lökosit yapısının en iyi korunduğu görüldü. Bu nedenle 2 cc idrar temiz cam tüpte 1500 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra tüpün altında kalan sediment lam üzerine yayıldıktan sonra lamel ile kapatılıp ışık mikroskopunda X40 büyütmede incelendi.
- 3- Giemsa boyama: 2 cc idrar temiz cam tüpte 1500 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra tüpün altında kalan sediment lam üzerine kalın damla şeklinde yayıldı. Oda havasında kurutulduktan sonra May-Grünvald solüsyonunda bir dakika bekletilerek tespit edildi. Musluk suyu ile solüsyon akıtıldıktan sonra lamlar dik pozisyonda kısa süre bekletildi. 1/8 oranında musluk suyu ile dilüe edilmiş giemsa boya içerisinde sekiz dakika bekletilip tekrar musluk suyu ile boyası akıtıldı. Preperat kendi halinde kuruduktan sonra immersiyon yağı damlatılarak ışık mikroskopunda X100 büyütmede incelendi. Lökosit, lenfosit, monosit ve eozinofil sayılarak yüzde oranları hesaplandı (Şekil 8).



**Şekil 8. İdrar yaymasında lenfosit (L) ve polimorf nüveli lökosit (PNL) görüntüsü (A: ışık mikroskopunda X40 büyütmede inceleme, B: ışık mikroskopunda X100 büyütmede inceleme)**

- 4- OHSC ile hücre sayımı: İdrar örnekleri Beckman Coulter gen S cihazı ile çalışıldı. Beyaz küre sayısı ve dağılımları incelendi. Bazı örneklerde cihaz hücre sayımını yapamadı ve çalışma tekrarlandı.
- 5- IL-8 düzeyi bakılması: Örneklerdeki IL-8 düzeyleri, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ticari kit (human) (Bender MedSystem Inc, 849 Hincley Road, Burlingame, CA, USA, Katalog No: BMS204/3) kullanılarak saptandı. Antikor kaplı kuyucuklara 100 µl (önceden -40 °C’de dondurulmuş ve çözündürülüp 5.000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmiş) spot idrar örneklerinden konuldu. Sekiz kuyucuğa kit içinde verilen ve örneklerdeki IL-8 değerlerinin hesaplanmasında kullanılacak olan standartlar konuldu (0, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500 ve 1000 pg/ml). Önce kuyucuklara antikoru bağlamak için 50 µl için Biotin konjugatı eklendi. Örnekler 25 °C’de 2 saat mikropate çalkalayıcı da 200 rpm’de bekletildi. Daha sonra çıkartılıp, tüm kuyucuklar 3 kez yıkama tamponu ile yıkandı ve hemen 100 µl Streptavidin-HRP çözeltisi eklendi ve yine bir saat mikropate çalkalayıcı da 200 rpm’de bekletildi. Örnekler 3 kez yıkama tamponu ile yıkandı ve antikorlara bağlanmayan antijenler uzaklaştırıldı. Hemen bekletilmeden tüm kuyucuklara 100 µl TMB substrat çözeltisi kondu. 10 dakika, 25 °C’de çalkalayıcıda bekletildikten ve mavi renk oluşumu gözlemlendikten sonra reaksiyon % 10 NaOH içeren çözelti ile durduruldu ve oluşan sarı renk ELISA okuyucusunda okundu. Sonuçlar, ELx800 ELISA okuyucusunda standart eğri yardımıyla otomatik olarak hesaplandı. Ticari kit içindeki prosedürde, serum IL-8 düzeyleri 0-434 pg/ml arasında verilmiş olup ortalama değer 36 pg/ml olarak bildirilmiştir. İdrar değerleri hakkında bir sonuç bildirilmemiş olup, bulunan değerler hasta popülasyonunda kendi içindeki karşılaştırma gruplarına göre değerlendirildi.
- 6- Bu tetkiklerin dışında gerek duyulan olgularda bakılmış CRP, sedimentasyon, kanda lökosit sayısı değerlendirildi. CRP 6 mg/dl üzerindeki değerlerde, sedimentasyon 20 mm/saat üzerindeki değerlerde pozitif kabul edildi. Kan lökosit sayısı yaşa göre normalin üstünde olduğunda lökositoz olarak kabul edildi (108).
- 7- Olgular çalışmaya alındıktan sonra klinik gereklilik nedeni ile alınmış idrar kültürlerinin sonucuna göre iki gruba ayrıldı. İdrar kültüründe üreme olan 35 olgu ve idrar kültüründe üreme olmayan 41 olgu vardı.

- 8- Modifiye Jodal kriterlerine göre aksiler 38,5<sup>0</sup> C üzerinde ateş, lökositoz, CRP ve sedimentasyon yüksekliği olması, böbrek konsantrasyon yeteneğinin azalması, kostavertebral açı hassasiyeti, DMSA değişiklikleri kriterlerinden üç ve üzerinde olanlar piyelonefrit, diğer olgular sistit olarak değerlendirildi.
- 9- DMSA bulguları normal, hipoaktif alan ve skar olarak değerlendirildi.
- 10- Miksiyosistoüretrografi (MSUG) reflü derecelendirmesi “ Uluslararası Vesikoüreteral Reflü Sınıflaması” na göre yapıldı (109) ( Tablo 2 ).

**Tablo II. MSUG ile VUR sınıflaması (109)**

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

### İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Veriler SPSS 11.5 programına aktarıldı ve istatistikleri bu programda yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun tanımlayıcı ve sıklık analizleri yapıldı. Ölçülmüş değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler için median (%25-%75 persantil) değerleri verildi. Karşılaştırmalı istatistikler yapılırken normal dağılan değerler için bağımsız gruplarda Student-T testi veya tek yönlü varyans analizi; normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi veya Kuruskal-Wallis ANOVA testi kullanıldı.

$P < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

OHSC'nın idrar yaymasına göre duyarlılığı hesaplanırken hem yayma hem de OHSC'da benzer olanlar A, OHSC'nda farklı olanlar B, idrar yaymasında farklı olanlar C ve hem yayma hem de OHSC'nda farklı olanlar D olarak gösterildi. Testin duyarlılığı  $A/A+B$ , testin özgüllüğü  $D/C+D$ , negatif kestirim değeri  $D/D+B$ , pozitif kestirim değeri  $D/D+B$  ve etkinliği  $A+D/A+B+C+D$  formülüyle hesaplandı.

## BULGULAR

### 1- HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Piyürisi olan 82 olgu çalışmaya alındı. Bu olguların %82,9'u kız ve %17,1'i erkek olup, yaş ortalaması  $6.52 \pm 3.64$  yıl (3 ay-15 yıl) idi. Kontrol grubunda 49 sağlıklı çocuk vardı. Bunların %67,3'ü kız ve %32,7'si erkek idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $6.42 \pm 3.26$  yıl (4 ay-14 yıl) idi. İki grup arasında yaş ( $p = 0.25$ ) ve cinsiyet ( $p = 0.06$ ) yönünden anlamlı fark yoktu.

Olguların %65,8'inde yineleyen İYE vardı. Bunların %29,6'sında ikinci idrar yolu enfeksiyonu, %70,4'ünde üç veya daha fazla sayıda idrar yolu enfeksiyonu öyküsü vardı. Cinsiyetler arasında yineleme açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ( $p=0.21$ ).

Olguların %20,7'si profilaktik antibiyotik alıyordu. Profilaksi alanların %41,2'si nitrofurantoin, %17,6'sı sefuroksim, %17,7'si sefiksim, %4,9'u trimetoprim-sülfometaksazol kullanıyordu.

Olguların %14,6'sında açık cerrahi ile genitoüriner anomali düzeltilmişti.

Olguların soy geçmişleri sorgulandığında %29,3'ünde ailede böbrek hastalığı öyküsü vardı. Ailesinde böbrek hastalığı öyküsü olanların %83,3'ünde taş, %12,5'inde İYE, %12,5'inde kronik böbrek yetmezliği, %12,5'inde böbrek anomalisi ve %4,2'sinde vezikoureteral reflü mevcuttu.

Olguların 64'ünde (%78) yakınma vardı. En sık başvuru yakınması idrar yaparken yanma idi (Tablo III). Yakınma süresi 2 gün (2-3) idi.

Hasta grubunda olguların %3,7'sinin boyu <3 persantil idi. %4,9'unun kilosu <3 persantil, %17,1'inin >97 persantil idi. Kontrol grubunun boy ve kilo persantilleri 3-97 persantil aralığında idi.

Olguların fizik muayenesinde en sık bulgu suprapubik hassasiyeti (%32,9). Bunu sırası ile kostavertebral açı hassasiyeti (%7,3), fimozis (%4,9) ve dehidratasyon (%1,2) takip ediyordu.



**Tablo III. Olguların geliş yakınmaları**

Yakınma	Yüzde (%)
İdrar yaparken yanma	56.3
Ateş yüksekliği	51.6
İdrarda kötü koku	32.8
Sık idrara çıkma	29.7
İdrarda renk değişikliği	25.0
İdrar kaçırma	21.9
Karın ağrısı	20.3
Kabızlık	17.2
Kusma	17.2
Huzursuzluk	14.1
Yan ağrısı	10.9
İdrarda azalma	9.4
Uzamış sarılık	1.6

Çalışmaya alınan olguların 68'inde tam kan sayımı, 34'ünde ESR ve 62'sinde serum CRP düzeyine bakılmıştı. %19.5'inde lökositoz, %30.5'inde ESR hızında artış ve %39'unda CRP pozitifliği saptandı.

### **İdrar Bulguları**

Tüm olguların idrar daldırma çubuğu bulguları değerlendirildiğinde idrar dansitesi ( $p=0.661$ ) ve pH'ı ( $p=0.733$ ) hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklı değildi. İdrar daldırma çubuğu bulguları kültürde üreme olanlarda ve olmayanlarda ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo IV).

**Tablo IV. İdrar daldırma çubuğu bulguları**

	<b>Tüm olgular (%)</b>	<b>Kültür pozitifler(%)</b>	<b>Kültür negatifler (%)</b>
<b>DANSİTE</b>			
<1010	1.2	2.9	0.0
1010-1020	79.2	85.7	78.0
≥1020	19.5	11.4	22.0
<b>pH</b>			
Asidik	11.0	17.1	31.7
Alkali	3.6	2.9	4.9
Normal	85.3	80.0	63.4
<b>ERİTROSİT</b>			
Eser	3.7	2.9	4.9
1+	6.1	8.6	4.9
2+	7.3	8.6	7.3
3+	1.2	2.9	0.0
Negatif	81.7	77.1	82.9
<b>LÖKOSİT</b>			
1+	15.9	14.3	14.6
2+	37.8	37.1	41.5
3+	28.0	40.0	17.1
Negatif	18.3	8.6	26.8
<b>NİTRİT</b>			
Pozitif	18.3	37.1	4.9
Negatif	81.7	62.9	95.1
<b>PROTEİN</b>			
Pozitif	7.3	11.4	4.9
Negatif	92.7	88.6	95.1

Lökosit esteraz testinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %26.8, pozitif kestirim değeri %51, negatif kestirim değeri %78 ve testin etkinliği %56 olarak saptandı. Nitrit testinin duyarlılığı %37, özgüllüğü %95, pozitif kestirim değeri %86, negatif kestirim değeri %64 ve testin etkinliği %68 olarak saptandı.

İdrar örneklerinin ışık mikroskopisi ile değerlendirilmesinde çalışmaya alınma kriteri olduğu için tüm olgularda piyüri saptandı. Mikroskopik değerlendirilme tablo V'de verilmiştir.

İdrar kültüründe üreme olanlarda mikroskopik olarak bol lökosit görülme oranı üreme olmayanlara göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.96) (Tablo V).

**Tablo V. İdrar sedimentinde mikroskopik lökosit değerlendirilmesi**

Mikroskopik lökosit	Tüm olgular (%)	Kültür pozitifler (%)	Kültür negatifler (%)
5-15 lökosit	25.6	17.1	34.1
15-25 lökosit	21.9	14.3	24.4
Bol lökosit	52.4	68.5	41.4

Olguların %42.7'sinde (s=35) idrar kültüründe üreme vardı. İdrar kültüründe üremesi olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.98, p=1.00). En sık üreyen mikroorganizma *E. coli* (%82.8) olarak saptandı. Diğer mikroorganizmalar *Klebsiella* (%5.7), *Proteus* (%5.7), *Enterokok* (%2.8) idi. Dört (%4.9) olgunun idrar kültürü bulaş olarak değerlendirildi. Olguların %50'sinde (s=41) klinik ve/veya diğer laboratuvar bulgularının İYE tanısını desteklemesine karşın idrar kültürlerinde üreme saptanmadı.

İdrar kültürü pozitif ve negatif gruplar arasındaki farklılıklar tablo VI'da gösterildi. Nitrit pozitifliğinin iki grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü.

**Tablo VI. İdrar kültürü sonuçlarının çeşitli bulgular ile karşılaştırılması**

	İdrar kültürü pozitif (%)	İdrar kültürü negatif (%)	P
Yaş	6.35±3,40 yıl (6 ay-15 yıl)	6.37±3.70 (7 ay-12 yıl)	0.98
Yakınma	80.0	80.5	1.00
Ateş	40.0	39.0	1.00
Dizüri	40.0	46.3	0.75
Lökosit esteraz (+)	91.4	73.2	0.08
Nitrit (+)	37.1	4.8	<b>0.001</b>
CRP (+)	46.1	57.5	0.54
Sedimentasyon yüksekliği	54.5	81.8	0.12
Lökositoz	20.7	28.6	0.66
USG bulgusu	36.6	25.9	0.56
DMSA'da skar	44.4	50.0	0.92
VUR	38.0	23.0	0.46

### **Görüntüleme yöntemleri**

Olguların %74.4'üne böbrek USG'si çekilmişti. Bunların %11'inde hidronefroz, %25'inde pelvikaliksiyel ektazi, %2.4'ünde nefrokalsinozis ve %4.9'unda diğer patolojiler saptandı.

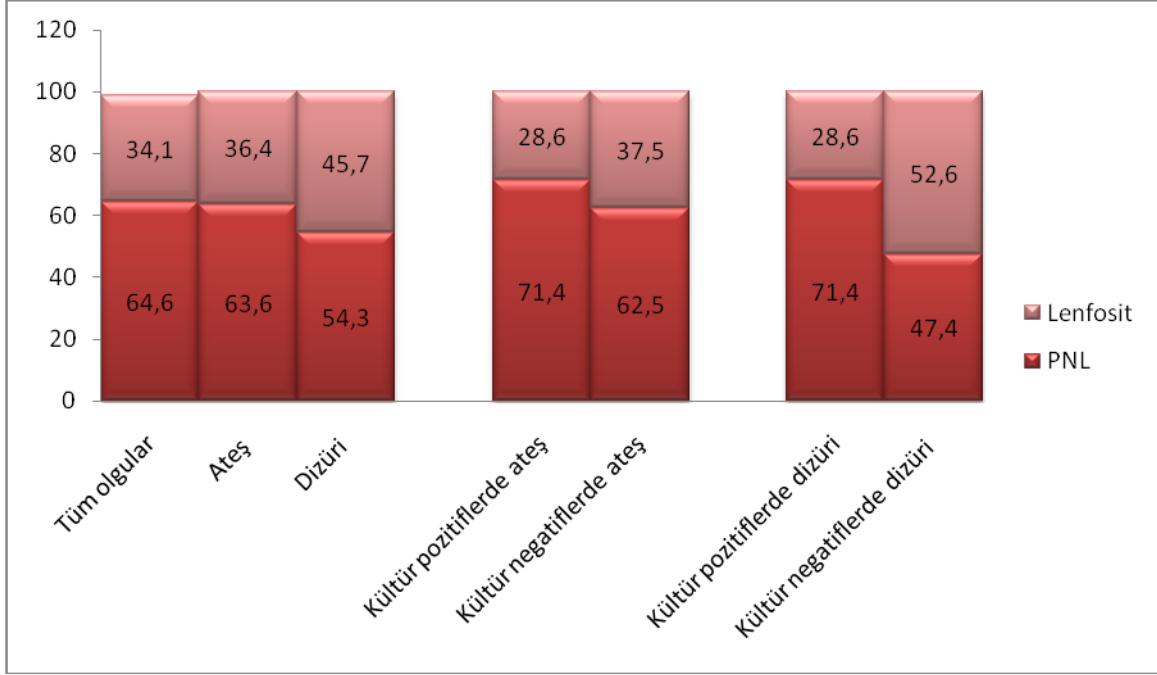
DMSA, %61 olguya çekilmişti. Bunların %28'inde hasar ve %11'inde hipoaktif alan vardı.

Olguların %42.6'sına MSUG çekilmişti. Bunların %34.3'ünde VUR saptandı. VUR saptanan olguların %33.3'ünde evre 1, %25'inde evre 2, %41.7'sinde evre 4 VUR vardı.

### **2- GIEMSA İLE BOYANAN İDRAR YAYMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

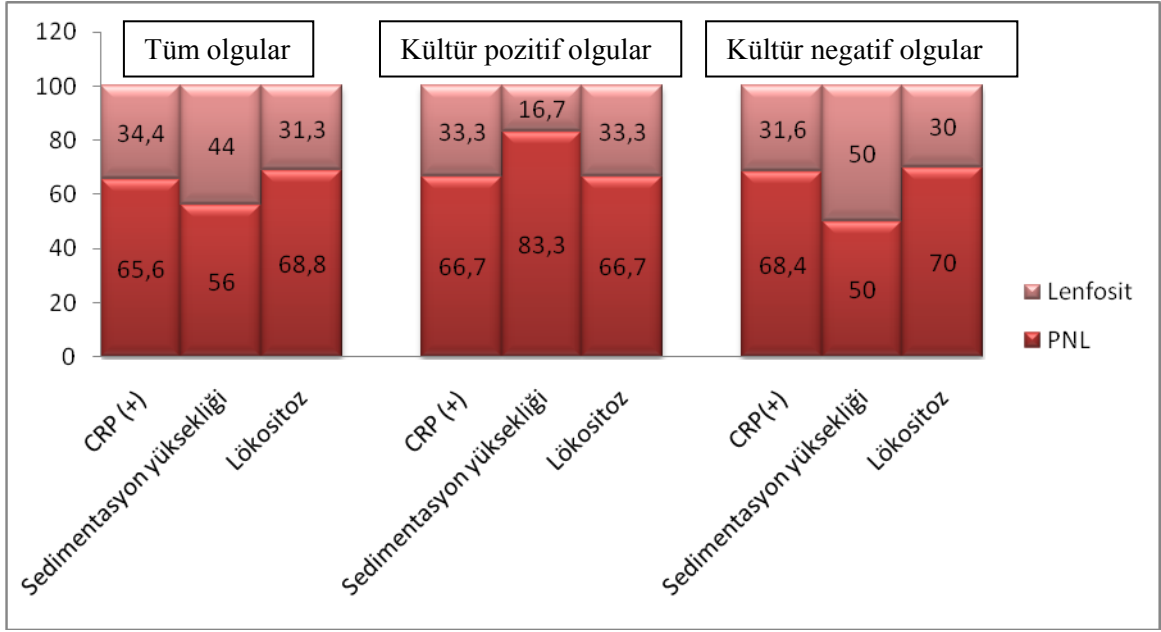
İdrar yaymalarının incelemesinde %64.6'sında PNL hakimiyeti, %34.1'inde lenfosit hakimiyeti vardı. İdrar kültüründe üreme olanlar ve üreme olmayanlarda idrar yaymasında PNL hakimiyeti vardı.

İdrar yaymasında hücre dağılımı ile ateş yüksekliği ve dizüri yakınması arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu ( $p=0.96$ ,  $p=0.10$ ). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.68$ ,  $p=0.68$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p=0.68$ ,  $p=0.17$ ) ateş ve dizüri varlığı ile idrar yaymasında hücre dağılımı arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu. Ancak, idrar kültüründe üreme olmadığı halde dizürisi olanlarda idrar yaymasında lenfosit hakimiyeti daha fazlaydı (Şekil 9).



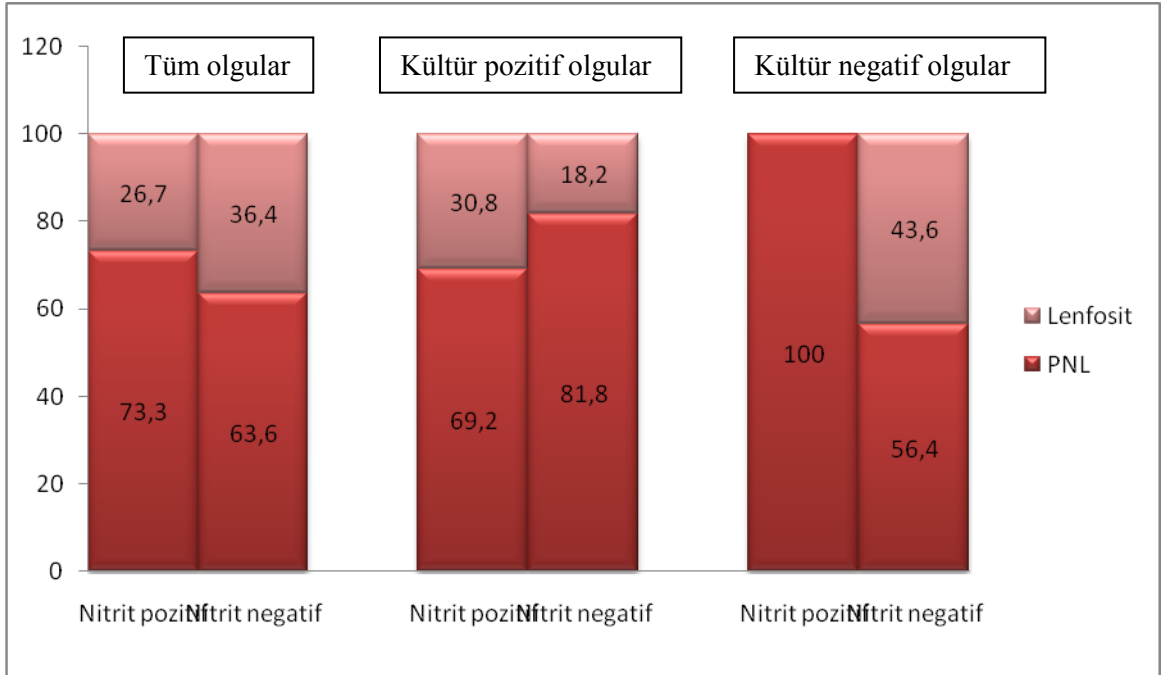
**Şekil 9. İdrar yayması ve yakınmaların değerlendirilmesi**

İdrar yaymasında hücre dağılımı ile yangısal belirteçler (CRP, sedimentasyon ve lökositöz) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0.76$ ,  $p=0.70$ ,  $p=0.78$ ). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.66$ ,  $p=1.00$ ,  $p=0.61$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p=0.27$ ,  $p=1.00$ ,  $p=0.46$ ) idrar yaymasında hücre dağılımı ile yangısal belirteçler arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (Şekil 10).



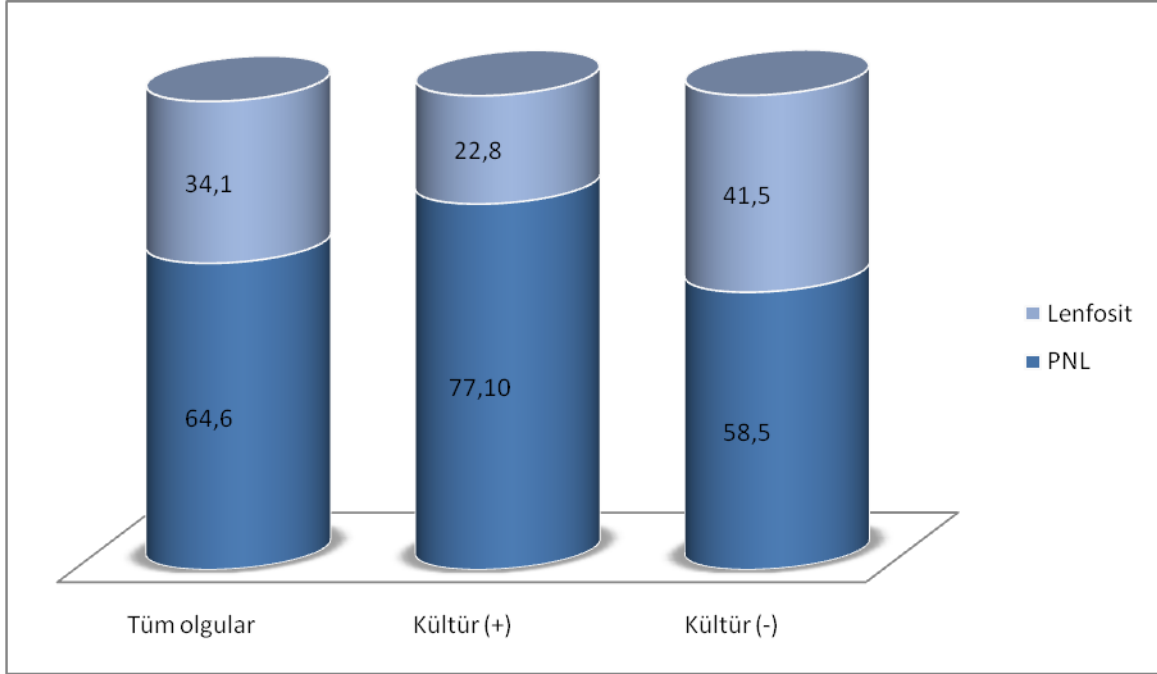
**Şekil 10. İdrar yayması ve yangısal belirteçlerin ilişkisi**

İdrar yaymasında hücre dağılımı ve nitrit pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0.68$ ). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.43$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p=0.50$ ) idrar yaymasında hücre dağılımı ve nitrit pozitifliği arasında anlamlı ilişki yoktu (Şekil 11).



**Şekil 11. İdrar yayması ve nitrit pozitifliği arasındaki ilişki**

İdrar kültüründe üreme olup olmaması ile idrar yaymasında hücre dağılımı arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.14) (Şekil 12). Ancak idrar kültüründe üreme olmayanlarda üreme olanlara göre lenfosit hakimiyeti daha fazlaydı.

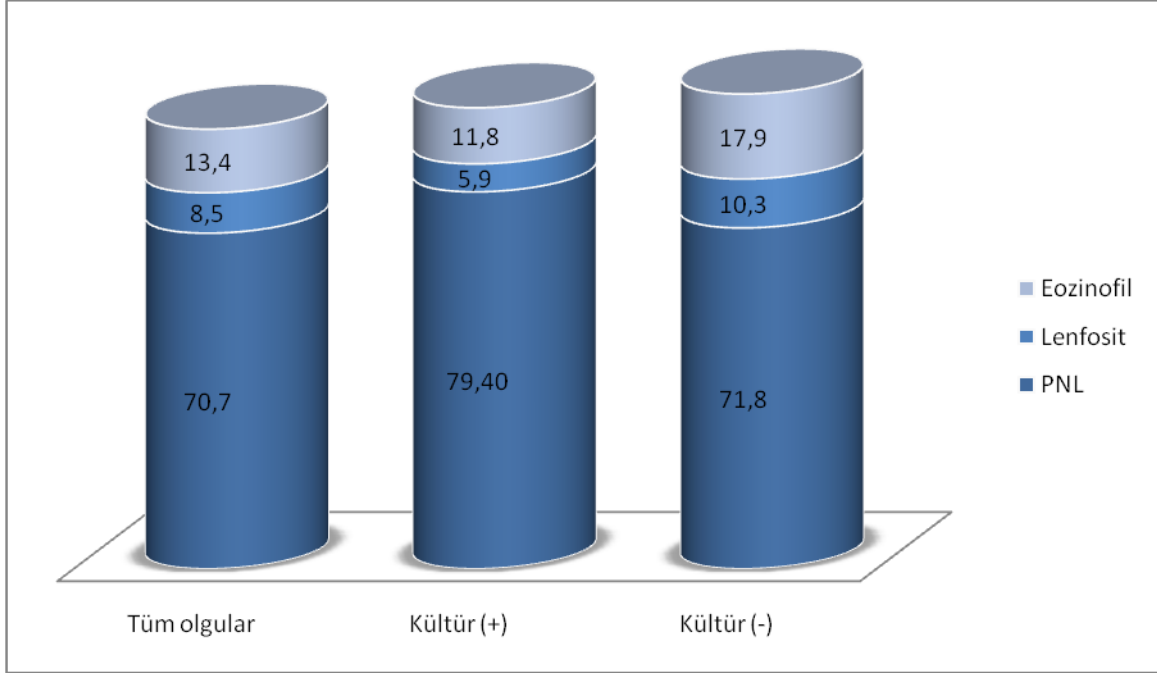


**Şekil 12. İdrar kültürü ve idrar yaymasında hücre dağılımlarının karşılaştırılması**

### **3- İDRAR LÖKOSİTLERİNİN OHSC İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

OHSC ile idrar örnekleri değerlendirildiğinde olguların idrar lökosit sayısı ortalama  $500/\text{mm}^3$  ( $100-18100/\text{mm}^3$ ) olup %70.7'sinde PNL hakimiyeti, %8.5'inde lenfosit hakimiyeti ve %13.4'ünde eozinofil hakimiyeti vardı. İdrar kültüründe üreme olanlar ve üreme olmayanlarda idrar yaymasında PNL hakimiyeti vardı. İdrar kültüründe üreme olmayanlarda PNL hakimiyeti daha düşüktü.

İdrar kültüründe üreme varlığı ile OHSC ile belirlenen idrar lökositlerinin dağılımları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.58$ ) (Şekil 13).



**Şekil 13. İdrar kültürü ve OHSC ile hücre dağılımlarının karşılaştırılması**

#### İdrarda lökositlerin yayma ve OHSC ile değerlendirilmesinin karşılaştırılması

İdrarda lökositlerin dağılımının yayma ve OHSC ile incelemesinde %77 oranında sonuçlar benzer idi (Tablo VII).

**Tablo VII. İdrar yayması ve OHSC değerlendirmelerinin karşılaştırmalı sonuçları**

		İdrar yayması			Toplam (sayı)
		PNL (sayı)	Lenfosit (sayı)	Eşit (sayı)	
OHSC	PNL	45	13	0	58
	Lenfosit	2	5	0	7
OHSC	Eozinofil	6	5	0	11
	Eşit	0	0	1	1
	Toplam	53	23	1	77



OHSC ile değerlendirmenin, idrar yaymasına göre PNL'i tanımadaki duyarlılığı %84.9, özgüllüğü %43.5, pozitif kestirim değeri %77.6, negatif kestirim değeri %55.5 ve etkinliği %72.3 olarak hesaplandı. OHSC ile değerlendirmenin lenfositleri tanımadaki duyarlılığı %21.7, özgüllüğü %95.7, pozitif kestirim değeri %71.4, negatif kestirim değeri %71.4 ve etkinliği %71.4 olarak hesaplandı. İdrar yaymasında PNL hakimiyeti olan altı olgunun, lenfosit hakimiyeti olan beş olgunun OHSC ile eozinofil hakimiyeti olduğu görüldü. OHSC PNL'leri diğer hücrelere göre daha iyi tanıyabiliyordu.

#### 4- İDRAR IL-8 DÜZEYİ

İdrar IL-8 düzeyine hem hasta hem de kontrol grubunda bakıldı. Olguların, yaş ve cinsiyete göre IL-8 düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığı görüldü ( $p=0.69$ ,  $p=0.68$ ). İdrar IL-8 düzeyi hasta grubunda [ $382.17\pm 306.53$  (3.59-957) pg/ml] kontrol grubuna [ $20.30\pm 11.93$  (1.09-52.34) pg/ml] göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $z= -8.592$ ,  $p<0.005$ ).

Hasta grubunda IL-8 değerlendirildiğinde yineleyen idrar yolu enfeksiyonu olan olgular ile ilk idrar yolu enfeksiyonu olanlar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.76$ ). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.14$ ) ve üreme olmayanlarda da ( $p=0.67$ ) idrar IL-8 düzeyi ile İYE'nin yinelemesi arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.

Ateş yüksekliği olanlarda ( $372.49\pm 300.17$  pg/ml) olmayanlara ( $202.66\pm 287.38$  pg/ml), dizürisi olanlarda ( $368.39\pm 300.24$  pg/ml) olmayanlara ( $200.60 \pm 286.89$  pg/ml) göre IL-8 düzeyleri daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.60$ ;  $p=0.40$ ). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.55$ ,  $p=0.58$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p=0.28$ ,  $p=0.52$ ) idrar IL-8 düzeyi ile ateş yüksekliği ve dizüri arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.

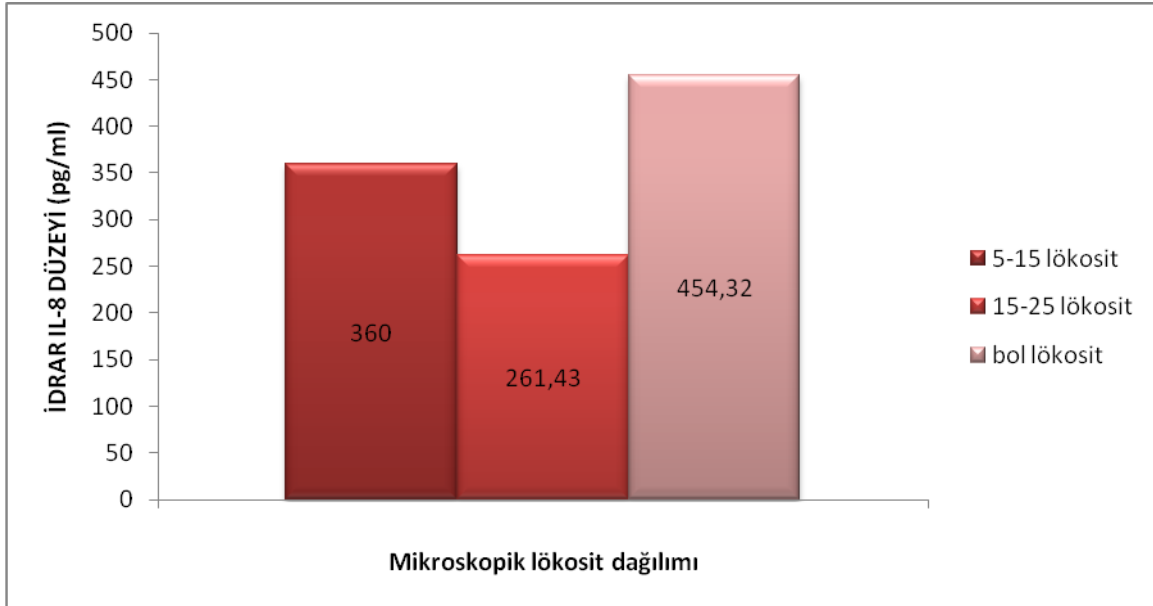
Ateş yüksekliği olan hastalarda kontrol grubuna göre, ateş yüksekliği olmayan hastalarda kontrol grubuna göre, dizürisi olan hastalarda kontrol grubuna göre, dizürisi olmayanlarda kontrol grubuna göre idrar IL-8 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0.005$ ,  $p<0.005$ ,  $p<0.005$ ,  $p<0.005$ ).

Yangısal belirteçler ile idrar IL-8 düzeyi karşılaştırıldı. CRP'si pozitif olanlarda ( $368.84 \pm 339.24$  pg/ml) negatif olanlara ( $337.63 \pm 257.93$  pg/ml) göre, sedimentasyon

yüksek olanlarda ( $393.46 \pm 279.75$  pg/ml) düşük olanlara ( $269.61 \pm 298.10$  pg/ml) göre, lökositü olmayanlarda ( $368.59 \pm 265.33$  pg/ml) olanlara ( $276.20 \pm 391.06$  pg/ml) göre IL-8 düzeyi daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.66$ ,  $p=0.54$ ,  $p=0.95$ ). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.80$ ,  $p=0.20$ ,  $p=0.20$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p=0.56$ ,  $p=0.73$ ,  $p=0.56$ ) idrar IL-8 düzeyi ile CRP, sedimentasyon ve lökositöz arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.

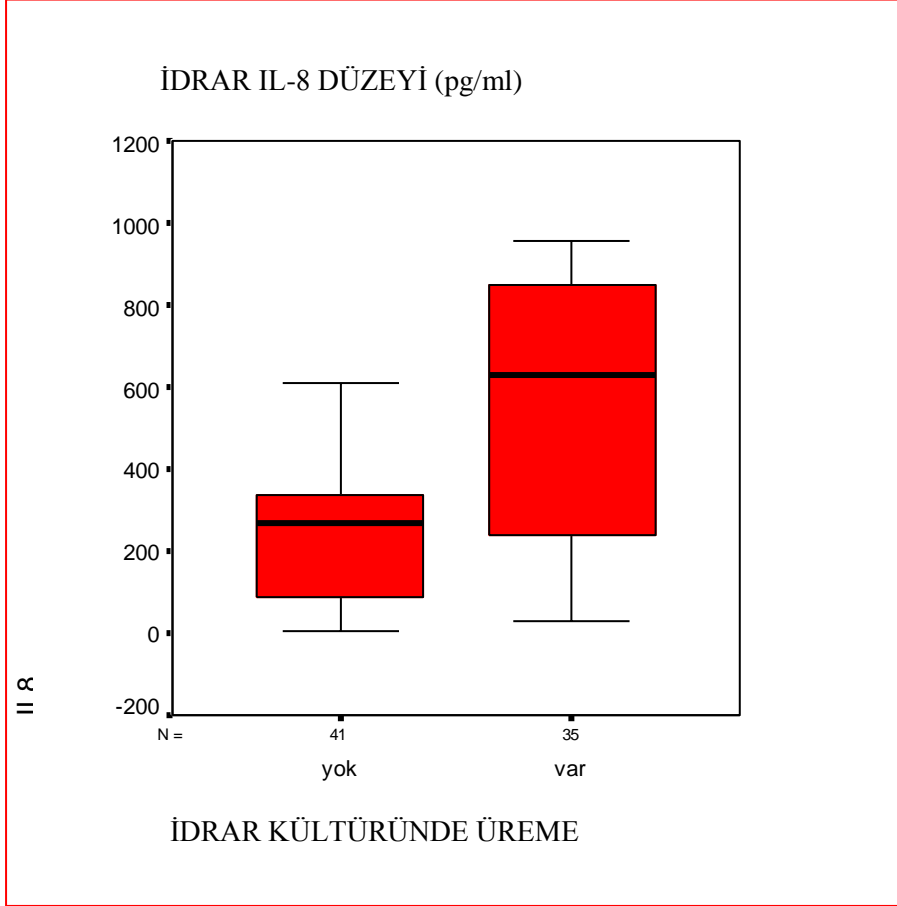
İdrar IL-8 düzeyi lökosit kümesi olanlarda ( $461.11 \pm 322.13$  pg/ml) olmayanlara ( $301.26 \pm 270.28$  pg/ml) göre; nitrit pozitif olanlarda ( $583.21 \pm 324.97$  pg/ml) olmayanlara ( $336.48 \pm 285.40$ ) göre yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.23$ ,  $p=0.14$ ). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.47$ ,  $p=0.51$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p=0.94$ ,  $p=0.06$ ) idrar IL-8 düzeyi ile idrarda lökosit kümesi ve nitrit pozitifliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.

İdrar sedimentinin mikroskopik incelemesi ile idrar IL-8 düzeyi karşılaştırıldı. Mikroskopik lökosit sayısı ile idrar IL-8 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0.18$ ) (Şekil 14). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.79$ ) ve olmayanlarda ( $p=0.36$ ) mikroskopik lökosit sayısı ile idrar IL-8 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



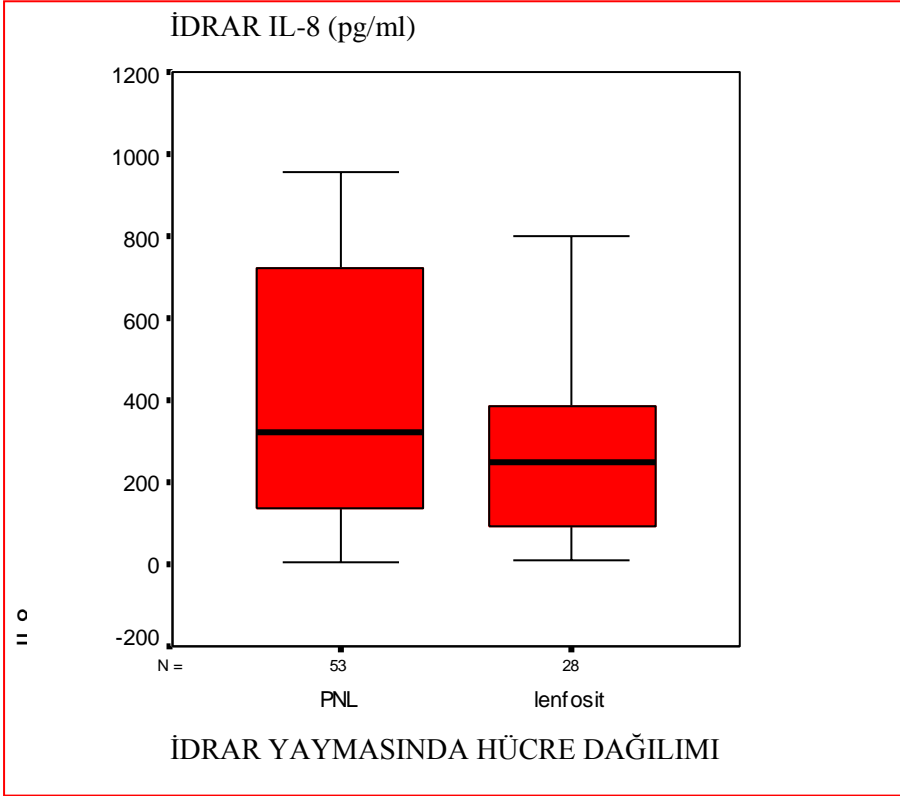
Şekil 14. İdrarın mikroskopik incelemesi ve idrar IL-8 düzeyi arasındaki ilişki

İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $537.45 \pm 327.42$  pg/ml) üreme olmayanlara ( $286.27 \pm 246.32$  pg/ml) göre IL-8 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptandı (  $p=0.002$ ) (Şekil 15). İdrar kültüründe E.coli üreyenlerde diğer mikroorganizmaların ürediği olgulara göre idrar IL-8 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.03$ ).



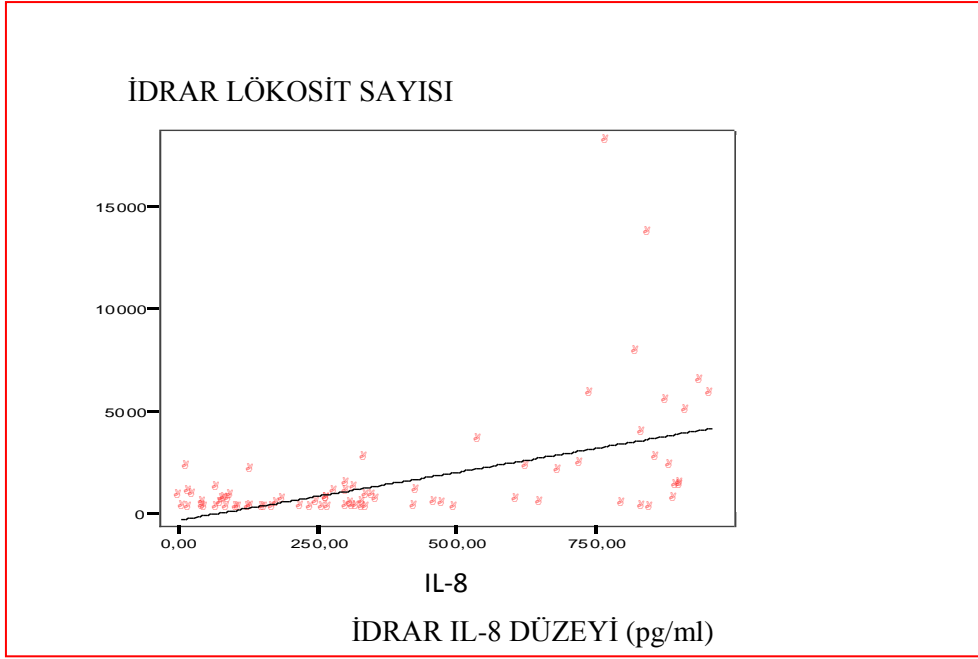
Şekil 15. İdrar kültürü ile idrar IL-8 düzeyinin karşılaştırılması

İdrar yaymasında hücre dağılımına göre IL-8 düzeyine bakıldığında PNL hakimiyeti olanlarda ( $417.79 \pm 314.02$  pg/ml) lenfosit hakimiyeti olanlara ( $314.74 \pm 285.13$  pg/ml) göre daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $z = -1.554$ ,  $p = 0.12$ ) (Şekil 16). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $z = -0.14$ ,  $p = 0.89$ ) ve üreme olmayanlarda ( $z = -1.64$ ,  $p = 0.10$ ) idrar IL-8 düzeyi ile idrar yaymasında hücre dağılımı arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.



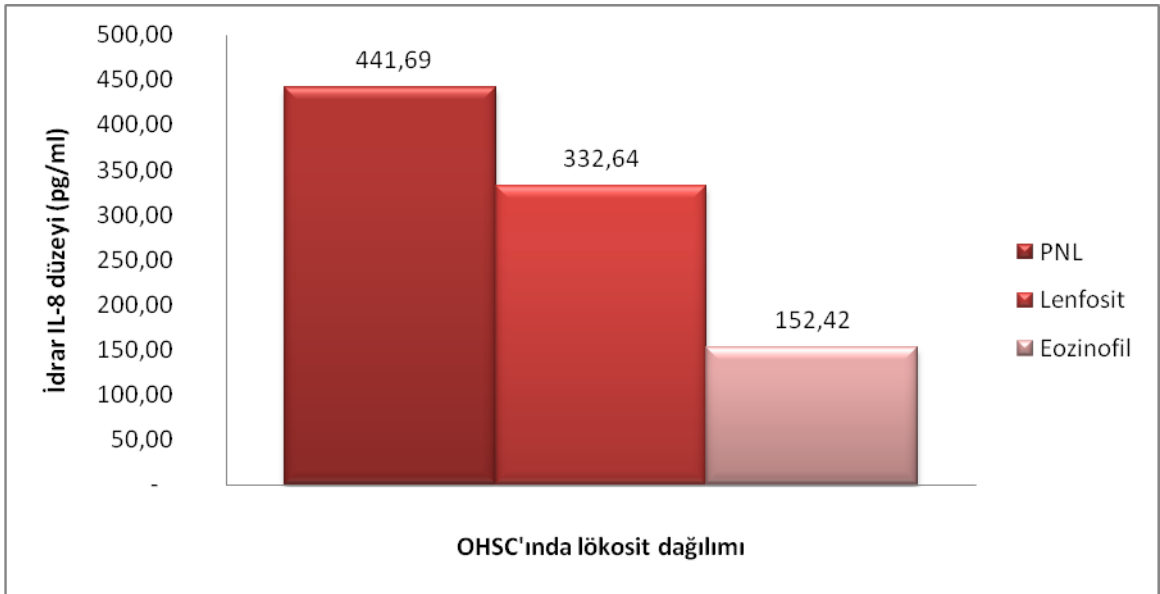
**Şekil 16. İdrar yayması ve idrar IL-8 düzeyi arasındaki ilişki**

OHSC'da hücre sayısı ile idrar IL-8 düzeyi arasında istatistiksel olarak iyi dercede ilişki vardı. OHSC'da hücre sayısı arttıkça idrar IL-8 düzeyinin de arttığı saptandı ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.005$ ) (Şekil 17). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p = 0.005$ ) ve üreme olmayanlarda da ( $p < 0.005$ ) idrar IL-8 düzeyi ile OHSC'nda hücre sayısı arasında anlamlı istatistiksel ilişki vardı.



**Şekil 17. İdrar IL-8 düzeyi ile OHSC’nda lökosit sayısı arasındaki ilişki**

OHSC’da hücre dağılımına göre IL-8 düzeylerine bakıldığında PNL hakimiyeti olanlarda ( $441.69 \pm 309.16$  pg/ml), lenfosit hakimiyeti olanlara ( $332.64 \pm 331.73$  pg/ml) ve eozinofil hakimiyeti olanlara ( $152.42 \pm 97.50$  pg/ml) göre yüksek bulundu. Hücre dağılımına göre IL-8 düzeyinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0.44$ ) (Şekil 18). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.06$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p=0.12$ ) idrar IL-8 düzeyi ile OHSC’nda hücre dağılımı arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.

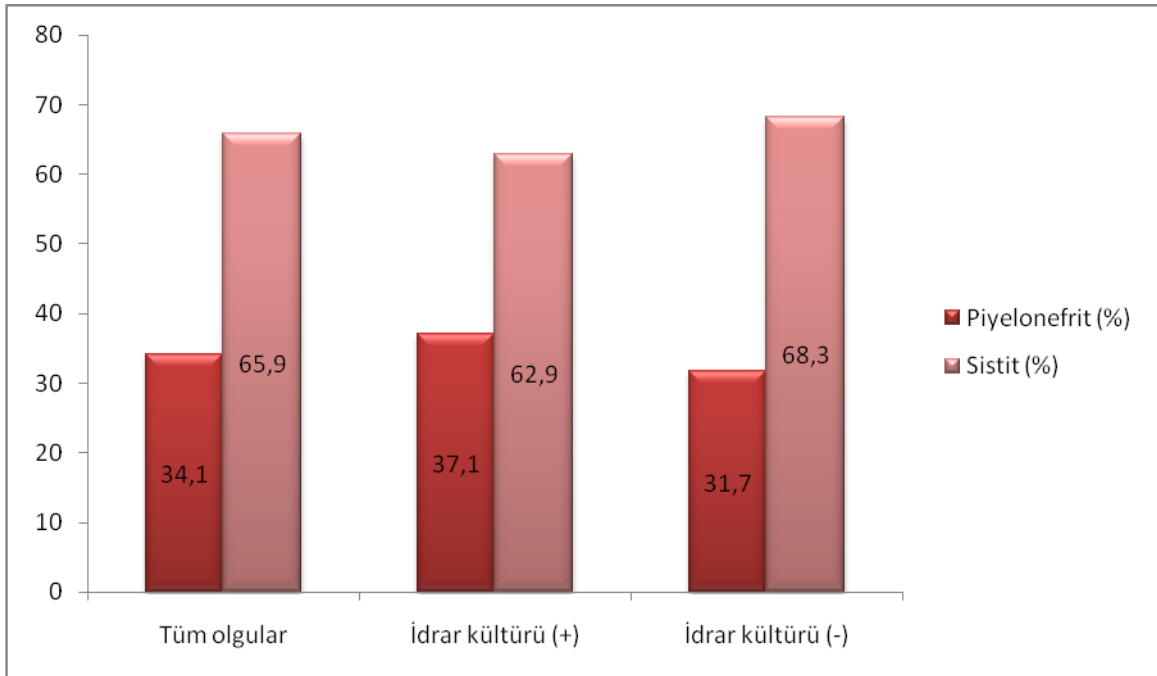


**Şekil 18. OHSC’da hücre dağılımı ile idrar IL-8 düzeyi karşılaştırması**

DMSA ve MSUG bulguları ile IL-8 düzeyi karşılaştırıldı. DMSA’da skar olanlarda ( 470.78±313.05 pg/ml ) olmayanlara ( 308.14±258.51 pg/ml) göre IL-8 düzeyi daha yüksek bulundu. VUR olanlarda ( 551.59±330.49 pg/ml ) olmayanlara ( 348.31±248.82 pg/ml ) göre IL-8 düzeyi daha yüksek bulundu. Ancak her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.066, p=0.060).

## 5- İYE YERLEŞİM YERİNİN BELİRLENMESİ

Klinik ve laboratuvar bulguları ile olguların %34.1’ine akut piyelonefrit ve %65.9’una akut sistit tanısı konuldu. İdrar kültüründe hem üreme olanlarda, hem de üreme olmayanlarda daha fazla akut sistit tanısı konuldu (Şekil 19).



**Şekil 19. İdrar kültürü ile enfeksiyon yerleşim yeri arasındaki ilişki**

Ateş yüksekliğinin piyelonefrit olanlarda sistit olanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülürken, dizürinin sistit olanlarda daha fazla olduğu, ancak istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (p<0.005, p=0.40). İdrar kültüründe üreme olanlarda (p<0.005, p=0.49) ve üreme olmayanlarda (p<0.005, p=0.72) enfeksiyonun yerleşim yeri ile ateş yüksekliği arasında anlamlı istatistiksel ilişki varken dizüri ile anlamlı istatistiksel ilişki yoktu. Yangısal belirteçler değerlendirildiğinde CRP pozitifliği, sedimentasyon yüksekliği ve lökositozun piyelonefrit olan grupta daha fazla olduğu ancak CRP dışındakiler için istatistiksel anlamlı

fark olmadığı görüldü ( $p<0.005$ ,  $p=0.21$ ,  $p=0.47$ ) (Tablo VIII). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p<0.005$ ,  $p=0.54$ ,  $p=0.06$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p<0.005$ ,  $p=0.26$ ,  $p=0.44$ ) enfeksiyonun yerleşim yeri ile CRP arasında anlamlı istatistiksel ilişki varken sedimentasyon yüksekliği ve lökositoz ile anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.

**Tablo VIII. İYE yerleşim yeri ile ilişkili bulgular**

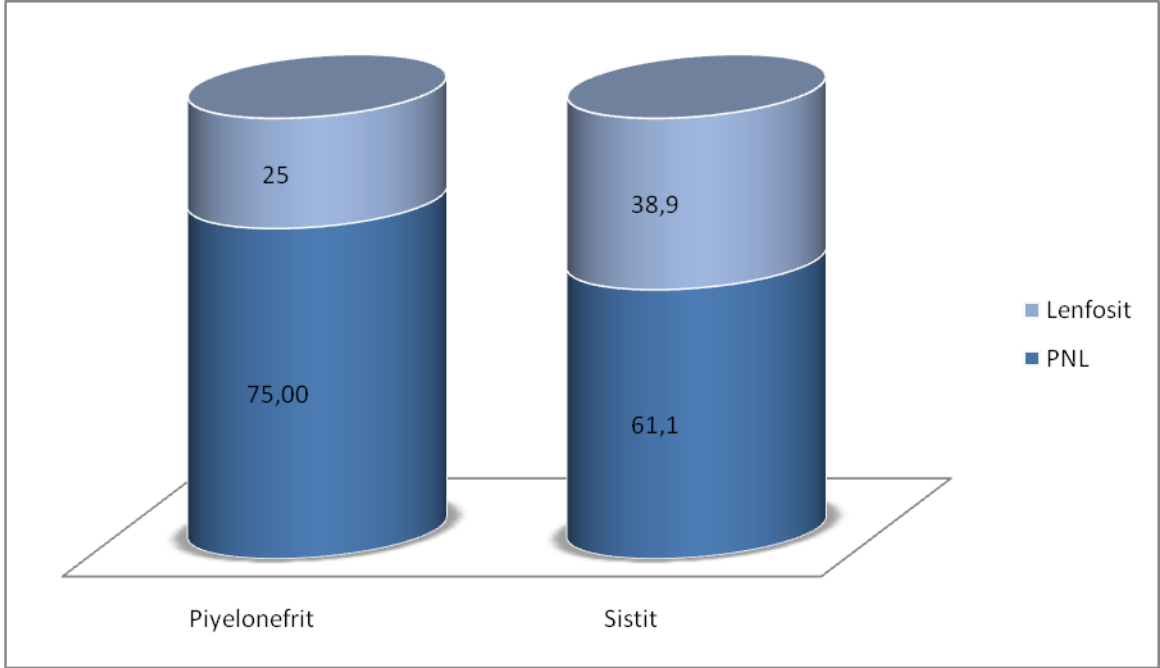
		Piyelonefrit	Sistit	P
ATEŞ	VAR	25	8	<0.005
	YOK	3	46	
DİZÜRİ	VAR	10	28	0.40
	YOK	18	26	
CRP	(+)	24	8	<0.005
	(-)	2	28	
LÖKOSİTOZ	(+)	10	6	0.47
	(-)	16	36	
DMSA	VAR	13	10	0.06
	YOK	7	20	
MSUG	VAR	7	5	0.33
	YOK	8	15	

İdrarın mikroskopik incelemesi ile İYE yerleşim yeri arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p=0.62$ ).

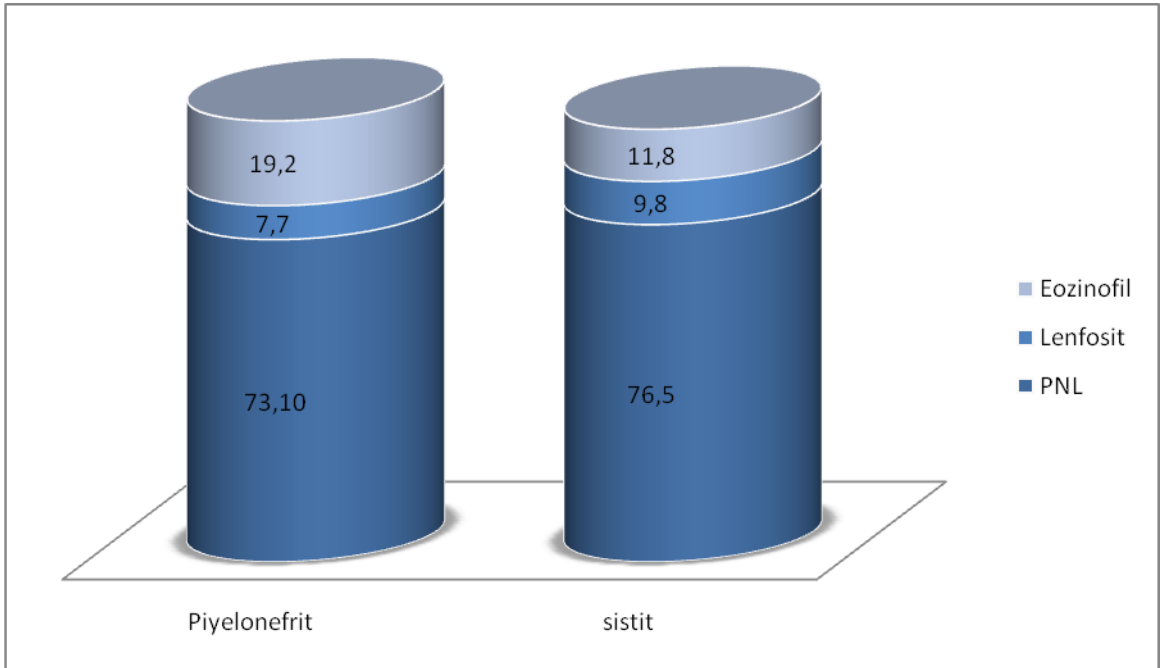
İdrar kültüründe üreme ile İYE yerleşim yeri arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ( $p=0.80$ ).

Piyürinin direkt bakı, OHSC ve idrar yayması ile değerlendirilmesi ile IL-8 düzeyinin ayırıcı tanı ile ilişkisi değerlendirildi. Mikroskopik lökosit miktarının sistit ve piyelonefrit olanlarda istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ( $p=0.55$ ). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.97$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p=0.34$ ) enfeksiyonun yerleşim yeri ile mikroskopik lökosit sayısı arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu. İdrar yayması ve OHSC ile hücre dağılımları açısından değerlendirildiğinde sistit ve piyelonefrit olanlarda PNL hakimiyeti daha fazla saptandı. İdrar yayması ve OHSC ile ayırıcı tanı arasında anlamlı

istatistiksel ilişki saptanmadı ( $p=0.31$ ,  $p=0.73$ ) (Şekil 20,21). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.98$ ,  $p=0.76$ ) ve üreme olmayanlarda ( $p=0.20$ ,  $p=0.80$ ), enfeksiyonun yerleşim yeri ile idrar yayması ve OHSC'nda hücre dağılımı arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.



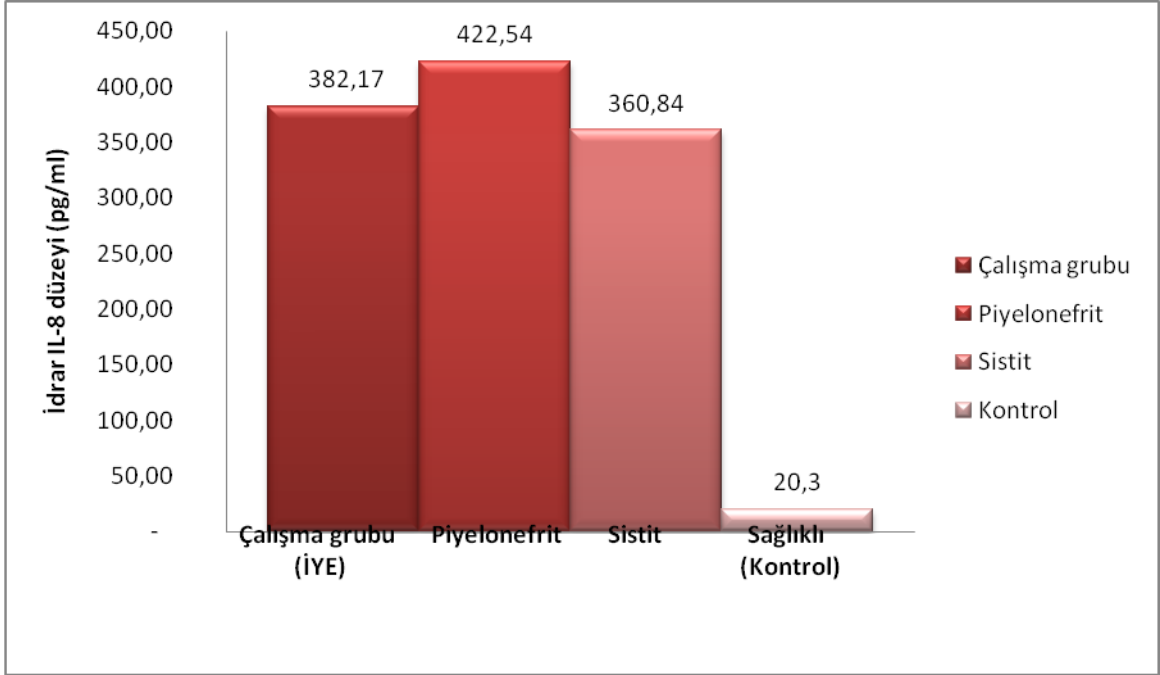
**Şekil 20. İdrar yaymasında hücre dağılımı ve enfeksiyonun yerleşim yeri**



**Şekil 21. OHSC'ında hücre dağılımı ve enfeksiyonun yerleşim yeri**



Enfeksiyonun yerleşim yerine göre IL-8 düzeyine bakıldığında akut piyelonefrit olanlarda sistit olanlara göre daha yüksek saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $z = -1.14$ ,  $p=0.25$ ) (Şekil 22). İdrar kültüründe üreme olanlarda ( $p=0.40$ ,  $z = -0.83$ ) ve üreme olmayanlarda ( $z = -0.42$ ,  $p=0.67$ ) enfeksiyonun yerleşim yeri ile idrar IL-8 düzeyi arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu.



Şekil 22. Enfeksiyon yerleşim yeri ile idrar IL-8 düzeyinin karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonu sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte % 3-9 oranında görülmektedir (90). Yaşam boyu idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığı cinsiyetler arasında farklı olup kızlarda %3.3-7.8, erkeklerde %1.1-1.8 olarak bildirilmiştir. Kızlarda 3-5 kat daha fazla sıklıktadır. Erkeklerde doğuştan idrar yolu anomalisi insidansı daha yüksek olduğu için ilk 3-6 ayda erkek cinsiyette daha sık görülür (90,110). Altı aylıktan sonra kız çocuklarında sıklık daha fazla olup bunun nedeni üretranın daha kısa olması, işeme bozukluklarının daha fazla ve vezikoüreteral reflü sıklığının çocuklarda daha sık olmasıdır (12,110). Bu çalışmaya alınan olguların %82,9'u kızdı. Erkeklerin yaş ortalaması, kızların yaş ortalamasından anlamlı olarak küçüktü ( $p<0.005$ ). Çalışmamızda altıncı aydan küçük iki olgu vardı ve ikisi de erkek cinsiyette idi. Ancak çalışmamızda olgular seçilirken yaş açısından gruplama yapılmamış ve olgular rastgele seçilmiştir. Altı aylıktan küçük hasta sayısı az olduğundan cinsiyetler arasındaki farklılığın değerlendirmesi anlamlı değildi.

İdrar yolu enfeksiyonlarının %20-40 oranında yinelediği bildirilmektedir (25,111). Çalışmamızda olguların %34.1'inde ilk idrar yolu enfeksiyonu iken %65.8'inde yineleme vardı.

Yineleyen İYE izleminde profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalı bir konu olup 677 çocuğun incelendiği sekiz araştırmayı içeren bir meta-analizde İYE geçirdikten sonra profilaktik antibiyotik kullananlar ile kullanmayanlar arasında yineleyen İYE olması ve böbrek hasarı gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (112). PİYEG çalışmasında 953 İYE tanısı alan çocuk incelenmiş ve %75.5'inin profilaktik antibiyotik aldığı, en sık kullanılan profilaktik antibiyotik ko-trimaksazol (%49.8), sefuroksim (%16), sefiksim (%11.3) ve nitrofurantoin (%10.3) olduğu saptanmıştır (25). Çalışmamızda olguların %20.7'si profilaksi almaktaydı. En sık kullanılan profilaktik antibiyotik nitrofurantoin (%41.2) olup daha az sıklıkta sefiksim (%17.7), sefuroksim (%17.6) ve trimetoprim-sülfometaksazol (%4.9) kullanımı vardı.

İYE'ları yaş ile değişen klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. Jeena ve ark.'nın (113) yaptığı çalışmada en sık başvuru yakınmasının ateş yüksekliği, diyare gibi yakınmalar olduğu, sadece %11 olguda İYE'na özgün yakınmalar ile başvurduğu saptanmıştır. PİYEG çalışmasında en sık yakınmanın ateş yüksekliği (%48.3) olduğu, bunu takiben huzursuzluk

(%30.2), dizüri (%24.6), kusma (%23.8) ve idrar kaçırma (%14.9) gibi yakınmaların sık olduğu saptanmıştır (25). Bizim çalışmamızda en sık başvuru yakınması idrar yaparken yanma (%56.3) idi. Bunu sırası ile ateş yüksekliği (%51.6), idrarda kötü koku (%32.8) ve sık idrara çıkma (%29.7) izliyordu. Kaynaklar incelendiğinde bulguların sıklığı farklılıklar göstermektedir. Bunun, çalışmalara alınan yaş gruplarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Böbrek hastalıklarının büyüme ve gelişmeyi etkileyebildiği gibi malnütrisyonun da İYE gelişimini etkilediğini belirten çalışmalar vardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuklarda asemptomatik bakteriüri ile malnütrisyon varlığı değerlendirilmiştir. Malnütrisyonu olanlarda asemptomatik bakteriüri sıklığı %12.3 iken malnütrisyonu olmayanlarda %11.1 bulunmuştur (114). Malnütrisyon derecesi ile İYE ilişkisini araştıran bir çalışmada da malnütrisyonu olanların %26.1'inde İYE saptanmış, ancak malnütrisyon derecesi ile enfeksiyon arasında ilişki kurulamamıştır (115). Keskinoglu ve ark.'nın (116) çalışmasında yineleyen idrar yolu enfeksiyonu olan çocukların %16.7'sinde yaşa göre boy ve %22.2'sinde yaşa göre ağırlık düşük saptanmıştır. Çalışmamızda ise İYE olan olguların %3.7'sinde yaşa göre boy ve %4.9'unda yaşa göre ağırlık düşüktü.

İYE tanısında CRP ve lökositöz da yardımcı tanı testlerindedir. Özgün olmayan testler olup, İYE için tek başına tanı koydurmaz. Ancak, akut enfeksiyon varlığında sistit ve piyelonefrit ayırımında yardımcı olur. Sistit varlığında sadece mesanede sınırlı mukozal yangı olup CRP değerleri çok yükselmez. Alain ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada CRP değerinin akut piyelonefrit olan çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da piyelonefrit olan çocuklarda sistit olanlara göre CRP anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitif (p<0.005).

İdrar daldırma çubuğu ile lökosit esteraz ve nitrit değerlendirilmesi İYE tanısında yardımcı yöntemler olup tanıda idrar kültürü altın standart olarak kabul edilir (1,2,5,90). Çeşitli çalışmalarda idrar daldırma çubuğu değerlendirmesi ile idrar kültürü karşılaştırılmıştır. Ayazi ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmada idrar daldırma çubuğu testinin duyarlılığı %76, özgüllüğü %12 olarak saptanmıştır. Arslan ve ark.'nın (86) çalışmasında idrar daldırma çubuğu ile değerlendirilmenin duyarlılığı %74 ve özgüllüğü %3.5 bulunmuştur. Tunga ve ark.'nın (119) lökosit esteraz testinin duyarlılığını %65, özgüllüğünü %76, pozitif kestirim değerini %79 ve negatif kestirim değerini %61 olarak bulmuştur. Aynı çalışmada nitrit

testinin duyarlılığını %28 ve özgülüğünü %100 olarak bulmuşlardır. Wammanda ve ark. 'nın (120) çalışmasında nitrit testinin duyarlılığı %28.9 olarak bulunmuştur. Deville ve ark. (78) bir meta-analiz çalışmasında İYE'nun dışlanmasında idrar dipstik testinin kullanımını araştırmışlardır. Toplam 70 makaleyi incelemişler ve nitrit ile birlikte kullanıldığında duyarlılığın %68-88 arasında değiştiğini saptamışlar. Bunun sonucunda pozitif çıkan sonuçların idrar kültürü ile doğrulanması gerektiğini belirtmişler. Her iki test negatif saptandığında İYE'nun dışlanabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda lökosit esteraz testinin duyarlılığı yüksek, özgülüğü düşük bulunurken, nitrit testinin özgülüğü yüksek ve duyarlılığı düşük bulunmuştur.

İdrarın ışık mikroskopisi ile değerlendirilmesi de önemli yardımcı tanı yöntemidir (1,2,5,90). Wammanda ve ark.'nın (120) çalışmasında mikroskopik lökositürinin İYE tanısındaki duyarlılığı %51 olup nitrit testinden daha duyarlı bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda olguların çalışmaya kabul edilme kriteri idrar ışık mikroskopisinde piyüri saptanması olduğundan tüm olguların idrar mikroskopik değerlendirilmesinde piyüri vardı. Bu nedenle bu testin idrar kültürü ile karşılaştırılması yapılmamıştır.

İdrar yollarını en yaygın enfekte eden bakteriler gram negatif enterik bakteriler ve çoğunlukla *E. coli*'dir. Diğer etkenler arasında *klebsiella spp.*, *proteus spp.*, *staphylococcus spp.*, *pseudomonas spp.*, *citrobakter spp.*, *serratia spp.* ve *providencia spp.* yer alır (14,15,16,37). Çeşitli çalışmalarda akut İYE'larının %90'ında ve yineleyen İYE'larının %75-90'ından *E.coli*'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir (1,9,18,25,121,122). Çetin ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda *E.coli* (%45.7) en sık etken olarak saptanmıştır. Daha az sıklıkta *Klebsiella* (%17.3), *Proteus spp* (%10.4), *Enterobacter spp* (%6.9), *Enterococ spp* (%5.8) etken patojen olarak izole edilmiştir. PİYEG çalışmasında en sık üretilen mikroorganizma *E.coli* olup, ikinci sıklıkta *Klebsiella* üretilmiştir (25). Çalışmamızda olguların yarısında idrar kültüründe üreme vardı. Üreyen mikroorganizmaların sıklığına bakıldığında, kaynaklarla uyumlu olarak, en sık izole edilen mikroorganizma *E.coli* (%82.8) olup, daha az sıklıkta *Klebsiella* (%5.7), *Proteus spp* (%5.7) ve *Enterococ spp* (%2.8) idi.

İdrarda bulunan hücrelerin tanımlanması çeşitli böbrek hastalıklarının tanısında önemlidir. İdrar hücrelerinin tanımlanmasında ışık mikroskopisi yetersiz olup faz-kontrast mikroskopik incelemesi ve lökosit esteraz, Wright boyası, metilen mavisi ve giemsa gibi

boyalar ile idrar yaymasının boyanarak mikroskopik inceleme yapılması da kullanılan yöntemler arasındadır (85). Kyoko ve ark. (124) piyüri olan idrarların yaymalarını esteraz ve giemsa ile boyayarak monosit, eozinofil ve PNL hücrelerinin her iki boya ile net olarak görülebildiğini saptamışlardır.

Çeşitli çalışmalarda ürogenital malignitelerde atipik üroepitel hücrelerin, böbrek allograft akut hücrel reddinde lenfositlerin, akut interstisyel nefritte eozinofillerin gösterilmesinin tanıya yardımcı olduğu bildirilmiştir (86). Simpson ve ark. (82) böbrek nakli yapılan olgularda böbrek allograft reddi varlığında idrarda lenfositlerin arttığını idrar yaymalarının incelenmesi ile saptamıştır. Benzer şekilde Sandoz ve ark. (83) da böbrek nakli yapılan 18 olgunun izleminde böbrek allograft reddi klinik ve biyopsi bulguları olan olguların idrar yaymalarının incelemesinde idrar lenfosit oranının artarken idrar PNL oranının göreceli olarak düştüğünü göstermişlerdir. Başka bir çalışmada da aşırı aktif mesanesi olan olgular incelenmiş, olguların idrar yaymaları giemsa ile boyanarak lenfosit, PNL, monosit ve eozinofil dağılımları araştırılmıştır. Piyürisi olup İYE düşünülen olgularda idrarda yangısal hücrelerde artış saptanmıştır (84).

Kaynaklarda inceleyebildiğimiz kadarı ile çocuklarda idrar yaymasında hücre değerlendirilmesinin İYE tanısı ve sistit ile piyelonefrit ayırıcı tanısındaki yerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bakteriyel enfeksiyonlarda PNL, viral enfeksiyonlarda lenfosit artışı olmasından dolayı klinik bulgular ile İYE düşünülen ancak bakteri varlığının kanıtlanamadığı olgularda viral etkenlerin sorumlu olabileceği düşüncesi ile bunun idrardaki lökosit dağılımına yansıyor yansımadığı merak edilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda klinik bulgular ile İYE düşünülen ve idrar mikroskopik incelemesinde piyürisi olan olguların idrar yaymaları incelenmiştir. Lökositlerin dağılımı, bunun İYE tanı ve enfeksiyonun yerleşim yeri ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

İdrar kültüründe üreme olmayanlarda (%41.5) üreme olanlara (%22.8) göre lenfosit hakimiyeti oranı daha fazla bulunmuştur. Ancak, idrar kültürü ile idrar yaymasında hücre dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.14). Dolayısıyla bu çalışmada, klinik bulgular İYE düşündürse de idrarda bakteri varlığı saptanamadığında viral İYE olup olmadığının idrar yayması ile desteklenmesinin mümkün olmadığı görülmüştür.

Özellikle çocuklarda İYE yerleşim yerinin belirlenmesinin zor olmasından yola çıkarak idrar yaymasında hücre dağılımının ayırıcı tanıda kullanılabilirliği araştırılmıştır. Akut piyelonefrit ve sistit ayırıcı tanısında kullanılan klinik bulgular, yangısal belirteçler ve DMSA'da skar varlığı ile idrar yayma bulguları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır (Şekil 9,10).

İYE tanısında yardımcı test olarak kullanılmamasına rağmen İYE tanısız testlerinin incelendiği çeşitli çalışmalarda OHSC ile idrarda lökosit sayılması kullanılmıştır. İlk defa 1928 yılında Dukas bir çalışmada otomatik hücre sayım cihazında santrifüj edilmemiş idrarda lökositleri saydırmıştır (125). Kaynaklarda yapılmış olan pek çok çalışmada idrarda lökosit sayımının İYE tanısında diğer testlerle birlikte değerlendirilip duyarlılık ve özgüllüğü hesaplanmıştır (126-128). Çalışmamızda tüm olgularda piyüri varlığı direkt bakı ile saptanmış olup OHSC ile de tüm idrar örneklerinde lökosit saptanmıştır. Çalışmamızda piyelonefrit varlığında sistite göre daha yaygın bir yangısal durumun olması ve bu duruma bağlı olarak idrara atılan lökositlerin PNL hakimiyetinde olabileceği düşünülerek OHSC ile idrarda lökositlerin değerlendirilmesinde hücre dağılımı ve bunun İYE yerleşim yerinin saptanmasındaki yeri, idrar kültüründe üreme ile ilişkisi değerlendirilmiştir. OHSC ile idrardaki lökositlerin dağılımı incelendiğinde piyelonefrit ve sistit düşünülen gruplar arasında PNL hakimiyeti yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 21). İdrar kültüründe üreme olanlarda (%79.4) idrar kültüründe üreme olmayanlara (%71.8) göre daha fazla PNL hakimiyeti olmasına karşın, anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p=0.58$ ) (Şekil 13).

İdrarda hücre dağılımının incelenmesinde OHSC ile idrar yayması karşılaştırılmasında OHSC'nın idrardaki PNL'leri lenfositlere göre daha iyi belirleyebildiği görülmüştür. Eğer idrar yaymasının bakteriyel ve viral İYE'nun birbirinden ayırmada yeri olsaydı OHSC'nın daha pratik bir yöntem olması nedeni ile idrar yayması yerine kullanılabileceği düşünülmüştür.

IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik faktördür. Yangı varlığında IL-8 salınımı artar ve granülositlerin yangı bölgesine göç etmelerini sağlarlar (28,47). Bir hayvan deneyinde sağlıklı ve İYE olan fareler karşılaştırıldığında İYE olanlarda idrar IL-8 düzeyinin ve böbrekte nötrofil miktarının arttığı gösterilmiştir (35). Zaki ve ark. (129), Ko ve ark. (130) yaptıkları çalışmalarda İYE olan olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre idrar IL-8 düzeyinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda İYE olan olgular ile sağlıklı kontrol

grubu idrar IL-8 düzeyleri karşılaştırılmış ve İYE olan grupta idrar IL-8 düzeyi  $382.17 \pm 306.53$  pg/ml iken sağlıklı çocuklarda  $20.30 \pm 11.93$  pg/ml bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $z = -8.592$ ,  $p < 0.005$ ) (Şekil 22).

Jantusch ve ark.'nın (36) yaptığı çalışmada İYE olan çocuklarda idrar IL-6 ve IL-8 düzeyleri değerlendirilmiştir. Yaş ve cinsiyete göre idrar IL-8 düzeyinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Tullus ve ark.'nın (131) yaptığı çalışmada IL-6 değerinin yaş ile ilişkili olmadığı, ancak IL-8 değerinin bir yaşından küçük akut piyelonefrit olan çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ko ve ark.'nın (130) yaptığı çalışmada da idrar IL-8 düzeyinin yaş ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda idrar IL-8 düzeyi ile yaş arasında bağıntı olmadığı ve her iki cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görülmüştür.

İYE klinik bulguları değişken olup ateş yüksekliği, piyelonefrit ve sistit ayırımında en sık kullanılan klinik bulgudur (2,5). Jantusch ve ark.'nın (36) yaptığı çalışmada ateş yüksekliği ile idrar IL-8 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Krzemiën ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada ise İYE olan olgular ateş yüksekliği olan ve olmayanlar şeklinde gruplandırılmış ve ateş yüksekliği olanlarda idrar IL-8 düzeyi ateş yüksekliği olmayanların idrar IL-8 düzeyine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda da ateş yüksekliği olanlarda olmayanlara göre idrar IL-8 düzeyi yüksek saptanmasına karşın aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Akut piyelonefrit ve akut sistit ayırıcı tanısında kullanılan diğer yardımcı testler CRP, sedimentasyon ve serum lökosit sayısı gibi yangısal durumlarda artış gösteren belirteçlerdir. Krzemiën ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada yangısal kriterlerin artışı ile idrar IL-8 düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Mohkam ve ark.'nın (132) yaptığı çalışmada İYE olan 91 çocuk çalışmaya alınmış ve idrar IL-8 düzeyi ile CRP, sedimentasyon ve serum beyaz küre sayısı arasında anlamlı bir bağıntı saptanmamıştır. Çalışmamızda da idrar IL-8 düzeyi ile CRP, sedimentasyon ve serum beyaz küre sayısı arasında anlamlı bir bağıntı bulunmamıştır.

IL-8, immün sistemde makrofajlar tarafından üretilen bir sitokin olup kemoatraktan özelliği vardır. Nötrofiller için kemotaktik faktör olan IL-8 granülositlerin yangı bölgesine göçünü sağlar. İYE geliştiğinde CXCR1 ve CXCR2 reseptörlerin sayısı, bağlanan IL-8 konsantrasyonu dolayısıyla göç eden ve idrara çıkan lökosit sayısı da artar. Yani idrarda IL-8

düzeyi arttıkça piyüri de artar (37,38,47). Jantusch ve ark.'nın (36) yaptığı çalışmada idrarda lökosit sayısı ile idrar IL-8 düzeyi arasında anlamlı bir bağıntı saptanmıştır. Ko ve ark.'nın (130) yaptığı çalışmada İYE olan hastaların idrar örneklerinde anti-IL-8 eklendiğinde kemotaktik aktivitenin azalmasına bağlı olarak idrar lökosit sayısının azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda idrar mikroskopik incelemesinde bol lökosit olduğunda idrar IL-8 düzeyi daha fazla olmasına karşın anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır ( $p=0.18$ ). OHSC ile idrar lökosit sayısı ve idrar IL-8 düzeyi karşılaştırıldığında hücre sayısı arttıkça IL-8 düzeyinin de arttığı saptanmıştır. OHSC'da idrar lökosit sayısı ile idrar IL-8 atılımı arasında iyi derecede ilişki bulunmuştur ( $r=0.502$ ,  $p<0.0005$ ).

İncelediğimiz kadarı ile kaynaklarda idrardaki lökosit dağılımı ile idrar IL-8 atılımı arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. OHSC ile hücre dağılımına göre IL-8 düzeylerine baktığımızda PNL hakimiyeti olanlarda, lenfosit ve eozinofil hakimiyeti olanlara göre idrar IL-8 düzeyi daha yüksek saptanmıştır, ancak anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p=0.44$ ).

İdrarda mikroorganizmaların kolonize olması ile üroepitele bakteriyel yapışma olur. Epitelium hücresi hasarlanır ve mikroorganizmalar dokuya invaze olurlar. Bunun sonucunda yangısal olaylar başlar ve sitokinler salınır. Bu sitokinlerden en önemlisi de IL-8'dir (129). İYE düşünülen olgularda idrar IL-8 düzeyi ile idrar kültüründe üreme olması arasında ilişki olup olmadığı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Mohkam ve ark.'nın (132) çalışmasında idrar kültüründe üreme olan olgular ile idrar kültüründe üreme olmayan olguların idrar IL-8 düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki saptanmamıştır. Zaki ve ark. (129) çeşitli nedenlerle piyürisi olan 116 çocuk ile yaptıkları çalışmada idrar kültüründe üreme olanlarda idrar kültüründe üreme olmayanlara göre idrar IL-8 düzeyinin anlamlı yüksek olduğunu saptanmışlardır. Çalışmamızda idrar kültüründe üreme olanlarda ( $537.45\pm 327.42$  pg/ml) idrar kültüründe üreme olmayanlara ( $286.27\pm 246.32$  pg/ml) göre idrar IL-8 düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p=0.002$ ) (Şekil 15).

E.coli hemolizin üreterek yapıştığı dokuda hasar yaratma yeteneği olan bir bakteridir. Bunun sonucunda sitokinlerin salınımına neden olur. Jantusch ve ark.'nın (36) yaptığı çalışmada E.coli üretilen olgularda idrar IL-8 düzeyinin diğerlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Zaki ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada olguların idrar



kültürlerinden en sık E.coli (%62.5) ve Staphylococcus epidermidis (%37.5) ürettiği görülmüştür. E.coli üreyen olguların idrar IL-8 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda idrar kültüründe en sık üretilen mikroorganizma E.coli olup idrar IL-8 düzeyi diğer mikroorganizmaların ürettiği olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.03).

Çocukluk çağı yineleyen İYE olanların %25-50'sinde VUR mevcuttur (64). Jantusch ve ark.'nın (36) çalışmasında VUR ile idrar IL-8 düzeyleri arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Krzemiën ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada VUR olan olgularda VUR olmayanlara göre idrar IL-8 düzeyi daha yüksek olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da benzer olarak VUR olanlarda idrar IL-8 düzeyi daha yüksek olup anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır.

Özellikle VUR olan olgularda belirgin olmak üzere İYE geçiren çocuklarda böbrek hasarı gelişebilir ve idrarda sitokinler artar. Tullus ve ark.'nın (131) yaptığı çalışmada DMSA'da skar olan ve DMSA'sı normal olan olgularda idrar IL-8 düzeylerinin farklı olmadığı görülmüştür. Krzemiën ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada DMSA'da skar olanlar ile normal olanlar arasında idrar IL-8 düzeyinin farklı olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda DMSA'da lezyonu olanlarda normal olanlara göre idrar IL-8 düzeyi yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sheu ve ark.'nın (133) çalışmasında akut piyelonefrit olanlarda idrar IL-8 düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Sheu ve ark. (134) başka bir çalışmada 124 İYE olan çocuk değerlendirilmiş ve akut piyelonefrit olanlarda sistit olan ve kontrol grubundaki sağlıklı olgulara göre idrar ve serum IL-8 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Krzemiën ve ark.'nın (44) çalışmasında İYE olanlarda idrar IL-8 düzeyinin arttığı, ancak piyelonefrit ve sistit olanlarda idrar IL-8 düzeylerinin farklı olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda da İYE olanlarda idrar IL-8 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı, ancak piyelonefrit ve sistit olanlar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Şekil 22). Bu durumun sistitli olguların (%65.9) daha fazla olmasından da kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

*Sonuç olarak; İYE'nun erken ve doğru tanısı ile enfeksiyonun yerleşim yerinin belirlenmesinin önemli olmasından yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada, idrar yaymasında*

*lökositlerin dağılımının İYE tanı ve ayırıcı tanısında belirgin bir yeri olmadığı, idrar IL-8 düzeyinin belirlenmesinin İYE erken tanısında yararlı olduğu, ancak sistit ile piyelonefrit ayırımında yardımcı olmadığı görülmüştür.*

## SONUÇLAR

1. İdrar yaymasında PNL ve lenfosit dağılımı ile idrar kültürü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
2. Akut piyelonefrit ile sistit ayırıcı tanısında idrar yaymasında lökositlerin dağılımının yardımcı olmadığı görülmüştür.
3. Çocuklarda İYE sonrası böbrekte hasarlanma oluşmasının önceden tahmini konusunda idrar yaymasında lökositlerin dağılımının yol gösterici olmadığı görülmüştür.
4. OHSC ile idrardaki lökositlerden PNL'nin ayırımının lenfositlere göre daha iyi yapılabildiği görülmüştür.
5. İYE varlığında idrar IL-8 düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı, İYE düşünülen olgularda kültür sonuçlanmadan önce idrar IL-8 düzeyi bakılarak tanının desteklenebileceği düşünülmüştür.
6. İYE etkeni *E.coli* olduğunda idrar IL-8 düzeyi daha fazla artmakta olup idrar IL-8 düzeyi belirgin arttığında etkenin *E.coli* olabilme ihtimalinin yüksek olduğu görülmüştür.
7. İdrarda lökosit sayısı arttıkça idrar IL-8 düzeyinin de artmasına karşın idrarda lökosit dağılımı ile idrar IL-8 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.

## ÖZET

### ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU PATOGENEZİNDE YANGININ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardan olan idrar yolu enfeksiyonunun, akut komplikasyonları ve uzun dönemde kronik böbrek yetmezliğine yol açması nedenleriyle erken tanı ve tedavisi önemlidir. İdrar yolu enfeksiyonunda klinik bulgular ve idrar incelemeleri ile doğru tanı konulmasında güçlükler yaşanmaktadır. Ayrıca, akut piyelonefrit ve sistit ayırımı da her zaman mümkün olmayabilmektedir.

Bu çalışmada, çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu tanısında ve sistit ile piyelonefrit ayırıcı tanısında idrarda lökositlerin dağılımı ve idrar IL-8 düzeyinin yerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya idrar yolu enfeksiyonu düşünülen ve piyürisi olan 82 olgu ( yaş:  $6.52 \pm 3.65$  yıl, 68 kız) ile benzer yaş ve cinsiyette 49 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Olguların giemsa boyası ile idrar yaymaları, otomatik hücre sayma cihazındaki lökosit sayıları ve hücre dağılımları incelendi. Olguların ve kontrol grubunun idrar örneklerinde IL-8 düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü. Olgular, idrar kültüründe üreme olanlar (s=35) ve üreme olmayanlar (s=41) şeklinde iki gruba ayrıldı.

İdrar yaymasında hücre dağılımları incelendiğinde %64.6 olguda polimorf nüveli lökosit, %34.1 olguda lenfosit hakimiyeti vardı. Hücre dağılımı ile yakınmalar, idrar daldırma çubuğu bulguları, yangısal belirteçler, idrar kültüründe üreme, idrar yolu enfeksiyonu tanısı ve enfeksiyonun yerleşim yeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Otomatik hücre sayma cihazı ile hücre dağılımları incelendiğinde %70.7'sinde polimorf nüveli lökosit, %8.5'inde lenfosit, %13.4'ünde eozinofil hakimiyeti vardı. Otomatik hücre sayma cihazı polimorf nüveli lökositleri daha iyi tanıyabiliyordu.

İdrar IL-8 düzeyi piyüri olanlarda ( $382.17 \pm 306.53$  pg/ml) kontrol grubuna ( $20.30 \pm 11.93$  pg/ml) göre anlamlı yüksek saptandı ( $p < 0.005$ ). İdrar IL-8 düzeyinin idrarda lökosit sayısı ile iyi ilişkili olduğu ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.005$ ), kültürde üreme olanlarda ( $537.45 \pm 327.42$  pg/ml) üreme olmayanlara ( $286.27 \pm 246.32$  pg/ml) göre daha yüksek olduğu

( $p=0.002$ ), *Escherichia coli* üreyenlerde diğer mikroorganizma üreyenlere göre daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0.03$ ). Piyelonefrit olanlarda sistit olanlara göre idrar IL-8 düzeyi daha yüksek olmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Sonuç olarak; idrar yolu enfeksiyonu tanısı ve piyelonefrit ile sistit ayırıcı tanısının önemli olmasından yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada, idrar yaymasında lökositlerin dağılımının idrar yolu enfeksiyonu tanı ve ayırıcı tanısında yeri olmadığı, idrar IL-8 düzeyinin belirlenmesinin idrar yolu enfeksiyonu erken tanısında yararlı olduğu, ancak sistit ile piyelonefrit ayırımında yardımcı olmadığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı, idrar yayması, idrar yolu enfeksiyonu, interlökin-8, piyüri

## **ABSTRACT**

### **THE ROLE OF THE INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN**

Early diagnosis and treatment of urinary tract infections are important for preventing acute complications and chronic renal failure. Clinical signs and urine analyses are not always satisfactory for early and accurate diagnosis of urinary tract infection. The differentiation between acute pyelonephritis and cystitis may not also be possible in all cases.

The aim of this study was to investigate urine leukocyte distribution and interleukin-8 levels and to evaluate the effects of these tests on diagnosis and localization of urinary tract infection.

A total of 82 patients with suspected urinary tract infection and pyuria (mean age:  $6.52 \pm 3.65$  year, 68 girls) and 49 healthy children, which are similar in age and gender, were included to the study. Numbers and distribution of leukocytes in the urine were evaluated by counter and giemsa stain urinary sediment smear. Urine interleukin-8 levels were measured by ELISA method. The patients were divided into two groups as having positive (n=35) and negative (n=41) urine culture.

In the urine sediment smear, polymorphonuclear leukocytes were dominant in 64.6% patients, lymphocytes were dominant in 34.1% patients. No significant correlation was observed among leukocyte distributions and urine dipstick findings, inflammatory markers, urine culture and the localization of urinary tract infection.

Evaluation of leukocyte distribution by counter, polymorphonuclear leukocytes were dominant in 70.7% patients, lymphocytes were dominant in 8.5% patients and eosinophilias were dominant in 13.4%. The counter was found to recognize polymorphonuclear leukocytes better than other cells.

The urine interleukin-8 levels were significantly higher in patients with pyuria ( $382.17 \pm 306.53$  pg/ml) than in control group ( $20.30 \pm 11.93$  pg/ml) ( $p < 0.005$ ). Good correlation between urine interleukin-8 levels and leukocyte numbers were observed ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.005$ ). Urine interleukin-8 levels were found significantly higher in patients with

positive urine culture ( $537.45 \pm 327.42$  pg/ml) than patients with negative urine culture ( $286.27 \pm 246.32$  pg/ml). *Escherichia coli* growth also was found to cause significant higher interleukin-8 levels. The urine interleukin-8 levels in pyelonephritis were higher than in cystitis, however, it was not significant.

In conclusion; in this study evaluation of urine sediment smear for leukocytes distribution was not found to have any role in diagnosis and localization of urinary tract infection. Investigation of urine interleukin-8 levels was found useful for early diagnosis of urinary tract infection. However, it was not found efficacious in determination of localization of urinary tract infection.

**Keywords:** Childhood, urine sediment smear, urinary tract infection, interleukin-8, pyuria

## KAYNAKLAR

1. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*, 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1007-27.
2. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. In: Nicholas JA, Robert J (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*, 3<sup>th</sup> edition. New York: Oxford University Press, 2003: 197-225.
3. Etiologic causes of incident of chronic renal failure in children. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey, 2005-2006.
4. Tanagho EA. Anatomy of urogenital system. In: Tanagho EA, McAminch JW (eds). *Smith's General Urology*, 17<sup>th</sup> edition. New York: Mc Graw-Hill Companies, 2008: 1-17.
5. Elder JS. Urinary tract infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007: 2223-28.
6. Mc Lellan DL, Bauer SB. Bladder dysfunction. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*, 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1077-90.
7. Jones KV. Urinary tract infection in infancy and childhood. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2<sup>th</sup> edition. New York: Oxford University Press, 1998: 1261-75.
8. Christensen AM, Shaw K. Urinary tract infection in childhood. In: Kaplan BS, Meyers KEC (eds). *Pediatric Nephrology and Urology*, 1<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2004: 317-25.
9. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1131-37.
10. Hoberman A, Wald E. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16:11-17
11. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999; 104: 222-26.



12. Winberg J, Anderson HJ, Bergstöm T et al. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1974; 252: 1-20.
13. Reddy PP, Redman JF. The management of childhood urinary tract infections. *J Ark Med Soc* 2002; 99: 156-58.
14. Handel LN, Caldamone AA. Urinary tract infections in pediatric population. *J Med Liban* 2004; 52: 194-201.
15. Nowakowska M, Rogala-Zawada D, Wiechula B, Rudy M, Radosz-Komoniewska H, Zientara M. Urinary tract infections in children, etiologic agents and susceptibility of antibiotics. *Wiad Lek* 2004; 57: 438-43.
16. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* 2003; 49: 71-82.
17. Orrett FA. Prevalance of proteus species in urinary tract infections in a regional hospitalian Trinidad. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi, Taipei* 1999; 62: 438-42.
18. Friedman S, Reif S, Assia A, Mishaal R, Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non E. Coli urinary tract infections. *Arch Dis Child* 2006; 91: 845-46.
19. Carvalho M, Guimaraes CM, Mayer JR, Bordignon GP, Queiroz-Telles F. Hospital-associated funguria: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome. *Braz J Infect Dis* 2001; 5: 313-18.
20. Langley JM, Hanakowski M, Leblanc JC. Unique epidemiology of nasocomial urinary tract infection in children. *Am J Infect Control* 2001; 29: 94-98.
21. Okafor UE, Ogunsola FT, Osinupebi OA. Aetiology of cathater-associated bacteriuria in Lagos University Teaching Hospital. *Niger Postgrad Med J* 2005; 12: 89-92.
22. Raymond J, Aujard Y. Nasocomial infections in pediatricpatients: a European, multicenter prospective study, Europan Study Group. *Infect Control Hospital Epidemiology* 2000; 21: 260-63.
23. Bagshaw SM, Laupland KB. Epidemiolgy of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 67-71.
24. Sönmez F, Eyigör M, Yılmaz D. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunda E.coli'ye karşı antibiyotik duyarlılığının yıllara göre dağılımı. *Nefroloji ve Transplantasyonda Enfeksiyon Kongresi, İzmir, 2005.*
25. Urinary tract infection in Turkish children. Registry of the Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey, 2005-2006.

26. Hellerstein S. Urinary tract infections in children: Pathophysiology, risk factors and management. *Infect Med* 2002; 19: 554-60.
27. Sakarya S, Ertem GT, Oncu S, Koçak I, Erol N, Oncu S. Escherichia coli bind to urinary bladder epithelium through nonspecific sialic acid mediated adherence. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 39: 45-50.
28. Mak RH, Kuo HJ. Pathogenesis of urinary tract infection: An update. *Current Opinion in Pediatrics* 2006; 18: 148-52.
29. Massad G, Bahrani FK, Mobley HL. Proteus mirabilis fimbriae: identification, isolation, and characterization of a new ambient-temperature fimbria. *Infect Immun* 1994; 62: 1989-94.
30. Tarkkanen AM, Allen BL, Williams PH et al. Fimbriation, capsulation, and iron-scavenging systems of Klebsiella strains associated with human urinary tract infection. *Infect Immun* 1992; 60: 1187-92.
31. Kuroda M, Yamashita A, Hirakawa H, Kumano M, Morikawa K, Higashide M, Maruyama A, Inose Y, Matoba K, Toh H, Kuhara S, Hattori M, Ohta T. Whole genome sequence of Staphylococcus saprophyticus reveals the pathogenesis of uncomplicated urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 13272-77.
32. Chowdhury P, Sacks SH, Sheerin NS. Minireview: Functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney Int* 2004; 66: 1334-44.
33. Cattell WR, Jones KV. Host factors in the pathogenesis of urinary tract infection. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2<sup>th</sup> edition. New York: Oxford University Press, 1998: 1231-40.
34. Frendeus B, Watchtler C, Hedlund M, Fischer H, Samuelsson P, Svensson M, Svanborg C. Escherichia coli P fimbria utilize the Toll-like receptor 4 pathway for cell activation. *Mol Microbiol* 2001; 40: 37-40.
35. Hang L, Frendeus B, Godaly G, Svanborg C. Interleukin 8 receptor knockout mice have susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med* 2000; 192: 881-86.
36. Jantusch BA, O' Donnell R, Widemann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 236-40.

37. Frendeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med* 2000; 192: 881-90.
38. Godaly G, Hang L, Frendeus B, Svanborg C. Transepithelial neutrophil migration is CXCR1 dependent in vitro and is defective in IL-8 receptor knockout mice. *J Immunol* 2000; 165: 5287-94.
39. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. In: Kher K, Schnaper HW, Makker SP (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*, 2<sup>th</sup> edition. India: Informa UK Ltd, 2007: 553-72.
40. Vandewelle A. Toll-like receptors and renal bacterial infections: Review article. *Chang Gung Med J* 2008; 31: 525-37.
41. Saemann MD, Weichhart T, Harl WH, Zlabinger GS. Tamm-horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 227-35.
42. Funfstuck R, Ott U, Naber KG. The interaction of urinary tract infection and renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 1: 72-7.
43. Gürgöze MK, Akarsu S, Yılmaz E, Gödekmerdan A, Akça Z, Çiftçi I, Aygün AD. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1445-48.
44. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Karpinska M, Sieniawska M, Bartłomiejczyk I, Paczek L, Toth K. Urinary levels of IL-6 and IL-8 in children with urinary tract infection to the age of 2. *Med Sci Monit* 2004; 10: 593-97.
45. Rodriguez 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: 429-33.
46. Funfstuck R, Franke S, Hellberg M, Ott U, Knüfel B, Stroube E, Sammer M, Hacker J. Secretion of cytokines by uroepithelial cells stimulated by *Escherichia coli* and *Citrobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 253-58.
47. Olsan TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: 127-28.
48. Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J. Virulence factors of uropathogens. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 33-8.

49. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002; 4: 257-71.
50. Rubin RH, Cotron RS, Tolckoff-Rubin N. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux. In: Brenner BM (ed). *The Kidney*, 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders company 1996: 1597-1654.
51. Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2<sup>th</sup> edition. New York: Oxford University Press, 1998: 1231-40.
52. Schulman SL. Voiding dysfunction in children. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 481-490.
53. Saedi NA, Schulman SL. Natural history of voiding dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1894-97.
54. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child* 2005; 90: 853-58.
55. Sorica K. Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment. *Urol Res* 2006; 34: 96-101.
56. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*, 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1091-1112.
57. Perrone HC, Santos DR, Santos MV, Pinheiro ME, Toporovski J, Ramos OL, Schor N. Urolithiasis in childhood: metabolic evaluation. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 359-63.
58. Lichodziejewska-Niemierko M, Topley N, Smith C, Verrier-Jones K, Williams JD. P1 blood group phenotype, secretor status in patients with urinary tract infections. *Clin Nephrol* 1995; 44: 276-379.
59. Saieh C, Olguin H, Macho L, Herrera C. Blood group P1 and its relation to renal cicatrix in patients with urinary infection. *Rev Chil Pediatr* 1991; 62: 53-5.
60. May SC, Blackwell CC, Brettell RP, Mac Callum CJ, Weir DM. Non-secretion of ABO blood group antigens: a host factor predisposing to recurrent urinary tract infections and renal scarring. *FEMS Microbiol Immunol* 1989; 1: 383-87.
61. Deo SS, Vaidya AK. Elevated levels of secretory immunoglobulin A in urinary tract infections. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 37-40.

62. Venhola M, Huttunen NP, Uhari M. Meta-analysis of vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 98-102.
63. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 413-27.
64. Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Biassoni L, Gordon I. The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2005; 90: 733-36.
65. Murowski IJ, Gupta IR. Vesicoureteric reflux and renal malformations: a developmental problem. *Clin Genet* 2006; 69: 105-117.
66. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 367-94.
67. Shekarriz B, Upadhyay J, Freedman AL, Fleming P, Barthold JS, Gonzalez R. Lack of morbidity from urodynamic studies in children with asymptomatic bacteriuria. *Urology* 1999; 54: 359-61.
68. Schlager TA, Dunn ML, Dudley SM, Lohr JA. Bacterial contamination rate of urine collected in a urine bag from healthy non-toilet-trained male infants. *J Pediatr* 1990; 116: 738-39.
69. Girişken İ, Sönmez F, Semerci N, Çalık A, Eyigör M. The comparison of urine bag with suprapubic bladder aspiration. 43rd Annual Scientific Meeting of The European Society for Paediatric Nephrology, poster no:84, University of Birmingham, UK, 2009.
70. Türkmen M, Özkan P, Aydoğdu SA, Tosun A, Semerci N, Sönmez F. Yenidoğanlarda torba ve suprapubik spirasyon yöntemi ile alınan idrar kültürü sonuçlarının karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi* 2008; 51: 193-98.
71. Dursun B, Süleymanlar G. İdrar sedimentinin hazırlanması ve analizi. Dursun B, Süleymanlar G. *İdrar Sedimenti*, 2. baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2003: 13-28.
72. Davis ID, Avner ED. Clinical evaluation of the child with hematuria. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2007: 2168-70.
73. Schumann GB, Schweitzer SC. Examination of urine. In: Henry JB (ed). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory methods*, 18<sup>th</sup> edition. New York: Saunders Company, 1991: 387-443.

74. Lamb E, Newman DJ, Price CP. Kidney function tests. In: Burtis CA, Ashwood ER, Burns DE (eds). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4<sup>th</sup> edition. USA: Elsevier Saunders, 2006: 808-812.
75. Mehmetoğlu İ. İdrar analizleri. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı, 2. baskı. Konya, 2002: 175-227.
76. Guignard JP, Santos F. Laboratory investigations. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). Pediatric Nephrology, 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 399-424.
77. Waisman Y, Zerem E, Amir L, Mimouni M. The validity of the uriscreen test for early detection of urinary tract infection in children. Pediatrics 1999; 104: 41-4.
78. Deville WL, Yzermans JC, Duijn NP, Bezemer PD, Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urology 2004; 4: 1-14.
79. Whiting P, Westwood M, watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatr 2005; 5: 1-13.
80. Dieter RS. Sterile pyuria: a differential diagnosis. Compr Ther 2000; 26: 150-52.
81. Dursun B, Süleymanlar G. İdrar sedimentinin hazırlanması ve analizi. Dursun B, Süleymanlar G. İdrar sedimenti: Entegre bir bakış, 2. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2004: 13-28.
82. Simpson M, Madras P, Cornaby A, Etienne T, Dempsey R, Clowes G, Monaco A. Sequential determinations of urinary cytology and plasma and urinary lymphokines in the management of renal allograft recipients. Transplantation 1989; 47: 218-22.
83. Sandoz P, Biemann D, Mihatsch M, Thiel G. Value of urinary sediment in the diagnosis of interstitial rejection in renal transplants. Transplantation 1986; 41: 343-48.
84. Lunawat R, Khasriya R, Falzon M, Balachandran L, Malone-Lee J. Spun urinary sediments and giemsa stain reveal a chronic inflammatory infiltrate in patients with symptoms of overactive bladder. International Continence Society 39<sup>th</sup> Annual Meeting, poster no: 157, San Francisco, USA, 2009.
85. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. National Institute for Health and Clinical Excellence 2007: 9-13.

86. Arslan S, Caksen H, Rastgeldi L, Uner A, Oner AF, Odabas D. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in childhood. *Yale J Biol Med* 2002; 75: 73-8.
87. Beveridge TJ. Use of the gram stain in microbiology. *Biotech Histochem* 2001; 76: 111-18.
88. Wiwanitkit V, Udomsantisuk N, Boonchalermvichian C. Diagnostic value and cost utility analysis for urine gram stain and urine microscopic examination as screening tests for urinary tract infection. *Urol Res* 2005; 33: 220-22.
89. Adams GR, Ball CS, Corwin NM. American Academy of Pediatrics Subcommittee on urinary tract infection, Practice Parameter: The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843-52.
90. Ellison MJ, Jewkes F, Jones KV. Urinary tract infection, vesicoureteric reflux and pyelonephritis. In: Drukker A, Gruskin AB (eds). *Pediatric Nephrology*, 3<sup>th</sup> edition. Switzerland: Karger, 1994: 165-77.
91. Başaklar AC. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonları ve yaklaşım prensipleri. <http://w3.gazi.edu.tr/web/cbasak/1.pdf>.
92. Yüksel S, Yüksel G, Çakar N. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. *T Klin Pediatri* 2002; 11: 41-9.
93. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskim M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first time febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med* 2003; 348: 195-202.
94. Dönmez O. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. *Güncel Pediatri* 2003; 1: 50-8.
95. Rachmiel M, Aladjem M, Starinsky R, Strauss S, Villa Y, Goldaman M. Symptomatic urinary tract infections following voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1449-52.
96. Kovanlıkaya A, Okkay N, Cakmakçı H, Ozdogan O, Degirmenci B, Kavukcu S. Comparison of MRI and renal cortical scintigraphy findings in childhood acute pyelonephritis: preliminary experience. *Eur J Radiol* 2004; 49: 76-80.
97. Jodal U, Linberg U, Lincoln K. Level diagnosis of symptomatic urinary tract infections in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 201-208.

98. Anderson L, Preda I, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Jodal U, Sixt R, Barregard L, Hansson S. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009; 467: 1173-78.
99. Pupuk-Musialik D. Usefulness of beta-2-microglobulin determination in the differential diagnosis of infections in the upper and lower parts of the urinary tract. *Wiad Lek* 1990; 43: 183-87.
100. 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; 73: 782-86.
101. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007; 20: 83-7.
102. Bressan S, Andreola B, Zucchetta P, Montini G, Burei M, Perilango G, Da Dalt L. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children. *Pediatr Nephrol* 2009; 467: 1125-30.
103. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 206-217.
104. Otukesh H, Fereshtehnejad SM, Hoseini R, Hekmat S, Chalian H, Chalian M, Bedayat A, Yazdi RS, Sabaghi S, Mahdavi S. Urine macrophage migration inhibitory factor (MIF) in children with urinary tract infection: a possible predictor of acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 105-111.
105. Thomas VL, Forland M. Antibody coated bacteria in urinary tract infections. *Kidney Int* 1982; 21: 5-12.
106. Yılmaz B. İlk idrar yolu enfeksiyonu ile başvuran çocuk hastaların değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: S.B. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2007.
107. Baum M. Urinary tract infections in children: review. *Current Opinion in Pediatrics* 2006; 18: 132-33.



108. Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 17<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 1769-96.
109. Rushton HG. Vesicourethral reflux and scarring. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*, 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1027-48.
110. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first time symptomatic urinary tract infection in children under six years of age. *Arch Dis Child* 1991; 66: 232-36.
111. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infection in children.: Risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298: 179-86.
112. Mori R, Fitzgerald A, Williams C, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhampaul M. Antibiotic prophylaxis for children at risk of developing urinary tract infection: a systematic review. *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1781-86.
113. Jeena PM, Coovadia HM, Adhikari M. Probable association between urinary tract infections and common disease of infancy and childhood. *Journal of Tropical Pediatrics* 1996; 42: 112-14.
114. Caksen H, Arslan S, Abuhandan M, Celik A, Bozkurt H, Odabaş D. Asymptomatic bacteriuria in infants in eastern Turkey. *Acta Paediatr Taiwan* 2001; 42: 338-39.
115. Reed RP, Wegerhoff FO. Urinary tract infection in malnourished rural African children. *Ann Trop Pediatr* 1995; 15: 21-6.
116. Keskinoglu A, Mir S. Çocuklarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının büyüme üzerine etkisi. *Türk Ped Arşivi* 2008; 43: 139-42.
117. Gervaux A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, Girardin E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20: 507-511.
118. Ayazi P, Daneshi MM. Comparison of urine culture and urine dipstick analysis in diagnosis of urinary tract infection. *Acta Medica Iranica* 2007; 45: 501-504.
119. Tunga M, Şen TA, Aktepe OC, Altındiş M. Üriner sisten enfeksiyonu şüphesi olan çocuklarda tanımlayıcı laboratuvar testlerinin idrar kültür sonuçları ile karşılaştırılması. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37: 150-155.

120. Wammanda RD, Aikhionbare HA, Ogala WN. Use of nitrite dipstick test in the screening for urinary tract infection in children. *West Afr J Med* 2000; 19: 206-208.
121. Rushton HG. Urinary tract infections in children: epidemiology, evaluation and management. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1133-69.
122. Hellerstein S. Urinary tract infection: old and new concepts. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1433-57.
123. Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, Yorgancıgil B, Yaylı G. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 13: 12-6.
124. Kyoko N, Tomisato M, Hiroyuk N, Tatsusuke S, Takashi I, Keiko H, Ikuko K, Minoru Y. Double-staining of urinary sediment smear with nonspecific esterase and giemsa stain for differential count of leukocytes in urine. *Bulletin of the school of Allied Medical Sciences, Hirosaki University*, 2001.
125. Dukes C. Some observations on pyuria. *Proc R. Soc Med* 1928, 21: 1179-85.
126. Yıldırım M, Şahin İ, Küçükbayrak A, Öksüz Ş, Acar S, Yavuz MT. The validity of the rapidly diagnostic tests for early detection of urinary tract infection. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 3: 39-42.
127. Gorelick AH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 1999; 10: 54-60.
128. Shaw KN, Mc Gowan KL, Gorelick MH, Schwartz S. Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: Which test is best?. *Pediatrics* 1998; 101: 1-5.
129. Zaki MS. Interleukin 8 is a surrogate marker for rapid diagnosis of bacteriuria. *Immunological Investigations* 2008; 37: 694-703.
130. Ko Y, Mukaida N, Ishiyama S, Tokue A, Kawai T, Matsushima K, Kasahara T. Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infect Immun* 1993; 61: 1307-114.
131. Tullus K, Fituri O, Linne T, Escobar-Billing R, Wikstad I, Karlsson A, Burman LG, Wretling B, Brauner A. Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and 1-year follow-up. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 513-15.

132. Mohkam M, Karimi A, Karimi H, Sharifian M, Armin S, Dalirani R, Gorgi FA. Urinary interleukin-8 in acute pyelonephritis of children: A before-after study. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2008; 2: 193-96.
133. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, Tsay GJ. Serum and urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine* 2006; 36: 276-82.
134. Sheu JN, Chen MC, Meng MH, Lue KH. The role of serum and urine interleukin-8 in acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 8: 669-759.

- Katılınan çalışma bir araştırmadır. Araştırmanın amacı çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu patogenezinde bakterilerin üroepitelyumda yarattıkları hasar sonucunda meydana gelen idrarda IL-8 düzeyi artışı ve piyüri varlığı ve bunun sistit ile akut pyelonefrit ayırıcı tanısındaki yerinin araştırılmasıdır.
- Araştırmadaki idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklara enfeksiyonları nedeni ile almaları gereken tedavi dışında çalışma amacı ile tedavi verilmeyecektir.
- Araştırma sırasında idrar yolu enfeksiyonu saptanan olgulardan idrar noninvazif yöntem olan torba yöntemi ya da sfinkter kontrolü olan olgularda orta akım idrarı yöntemi ile alınacak, herhangi bir invazif girişim yapılmayacaktır.
- Gönüllünün sorumluluğu idrar örneklerinin alınmasını kabul edip örnek alımı konusunda yardımcı olmasıdır.
- Araştırmanın deneysel kısımları yoktur. Gönüllü için çalışma nedeni ile tedavi verilmeyeceği ve invazif girişim yapılmayacağı için çalışmaya bağlı riskler ve rahatsızlıklar söz konusu değildir.
- Gönüllüye uygulanabilecek alternatif işlemler veya tedaviler yoktur. Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir. Çünkü bu çalışmada olgulardan noninvazif yöntemle idrar örnekleri alınacak ve bu örneklerde inceleme yapılacaktır. Çalışma nedeni ile ilaç uygulaması yapılmayacaktır.
- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle ödeme öngörülmemektedir.
- Gönüllünün araştırmada yer alması isteğine bağlı olup, araştırmada yer almayı reddedebilir veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilir. Bu durum bir cezaya veya gönüllünün yararlarına engel duruma yol açmaz.
- İzleyiciler, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gönüllüye ait tıbbi bilgilere ulaşabilecektir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Gönüllü veya yasal temsilci bilgilendirilmiş olur formunu imzalamakla bunu kabul ettiğini taahhüt eder.
- Gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacaktır. Araştırma sırasında ortaya çıkan, gönüllüleri ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu, gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildirilecektir.

- Araştırma hakkında ek bilgi, gönüllülerin hakları, ve araştırmaya bağlı bir zarar olduğu takdirde başvurulacak kişiler istendiği durumda bildirilecektir.
- Gönüllünün isteği dışında araştırmadan çıkarılacağı durumlar olabilmektedir.
- Gönüllünün araştırmada yer alması öngörülen süre 2 yıldır.
- Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı yaklaşık 80-100 hastadır.

Çalışmada kullanılacak ilaç, testler ve diğer tetkiklerin ücretleri tarafınıza ve kurumunuza ödettirilmeyecektir. Tüm alışma boyunca tarafımızdan karşılanacaktır.

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

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

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı, İmzası, Tarih,

Adresi (telefon no varsa faks no)

Açıklamalar yapan araştırmacının Adı, İmzası, Tarih

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

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

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

OKUDUM VE ONAYLADIM.

Hastanın adı, soyadı, adresi .

İmza, tarih :

Doktorun adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

Tanığın adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

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

NO: EK-4

TARİH:

### İDRAR YOLU ENFEKSİYONU PATOGENEZİNDE YANGININ ROLÜ

Ad-Soyad:

Protokol No:

Adres:

Telefon:

Yaş:

Cinsiyet: Kız  Erkek

Boy: Kilo:

Yineleme: Yok  Var

Geçirilen idrar yolu enfeksiyonu sayısı: 1  2  ≥3

Eşlik eden hastalık: Yok  Var

Profilaksi: Yok  Var

1)Sefuroksim

5)Amoksisilin-klovulonat

2)TMP-STX

6)Amoksisilin

3)Nitrofurantoin

7)Diğer.....

4)Sefiksim

Cerrahi:

1)Yok

3)Açık cerrahi

2)Enjeksiyon

4)Laparoskopik cerrahi

Ailede renal hastalık: Yok

Var

1)İYE

4) Ürogenital anomali

2)Üriner taş

5) KBY

3)Vesikoüreteral reflü

6)Yok

Yakınmaların başlama süresi:

Yakınma: Yok

Var

1)Ateş yüksekliği

8)kusma

2)dizüri

9)emmede azalma

3)sık idrar yapma

10)huzursuzluk

4)yan ağrısı

11)uzamış sarılık

5) kabızlık

12) idrarda kötü koku

6)idrar miktarında azalma

13)idrarda renk değişikliği

7)idrar kaçırma

Fizik muayene:

1)labial sineşi/fimozis

Yok

Var

2)kostovertebral açı hassasiyeti

Yok

Var

3)suprapubik hassasiyet

Yok

Var

4)Dehidratasyon

Yok

Var

İdrar bakısı:

Strip bulguları: dansite:

pH:

Nitrit: Pozitif

Negatif

Protein: Pozitif

Negatif

Eritrosit: Eser

1+

2+

3+

Lökosit: Eser

1+

2+

3+

Direk bakısı:

Giemza boyama: PNL sayısı:.....

Lenfosit sayısı:.....

eritrosit sayısı.....

Gama-counter:



İdrar kültürü: Yok  Var

1) Enterobakter

5) Proteus

2) E. Coli

6) Enterokok

3) Klebsiella

4) Pseudomonas

Beyaz küre sayısı: ...../mm<sup>3</sup>

Sedimentasyon: ..... mm/saat

CRP: ..... mg/L

Renal USG'de patoloji: Yok  Var  Yapılmamış

DMSA'da bulgu: Yok  Hipoaktif alan  Skar  Çekilmemiş

Miksiyo sisto üretrografide reflü: Yok  Var  Çekilmemiş

VUR derecesi: G1  G2  G3  G4

TANI: Pyelonefrit  Sistit  Tanımlanamadı