

T 1788



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

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**İLK AKUT PİYELONEFRİT ATAĞI
GEÇİREN ÇOCUKLARDA SERUM
PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ** +

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halis Ziya KAZDAL

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Ayfer GÜR GÜVEN

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı başta tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Ayfer GÜR GÜVEN, Sayın Doç.Dr. Sema AKMAN ve Sayın Uzm. Dr. Mustafa KOYUN, Sayın Uzm. Dr. Yunus Emre BAYSAL, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. M.Akif YEŞİLİPEK olmak üzere tüm hocalarım ile, tezime olan yardımlarından dolayı Sayın Prof.Dr.Fırat GÜNGÖR, Sayın Doç.Dr. Faysal GÖK, Sayın Uzm.Dr. Funda AYDIN ve Sayın Uzm.Dr.Emel ALİMOĞLU'na, tezimin gerçekleşmesindeki maddi kaynak temini için Türk Nefroloji Derneği Antalya Şubesi Başkanı Sayın Prof.Dr.Gültekin SÜLEYMANLAR'a,

İhtisas sürem boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim

Dr. Halis Ziya KAZDAL
Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

Sayfa No :

Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
Kısaltmalar Dizini	vii
1.Giriş ve Amaç	1 – 2
2.Genel Bilgiler	3 – 59
2.1.Üriner Sistem Enfeksiyonunda Klinik Sınıflama	3 - 6
2.2.Epidemiyoloji	6
2.3.Etken Mikroorganizmalar	7 – 11
2.4.Akut Piyelonefrit Patogenezi	12 – 22
2.5.Reflü ve Skar Oluşumu	23 – 24
2.6.Üriner Sistem Enfeksiyonunda Belirti ve Bulgular	24 – 26
2.7.Üriner Sistem Enfeksiyonunda Tanı	26 – 37
2.8.Görüntüleme Yöntemleri	38 – 44
2.9.Radyoizotoplar ile Yapılan İncelemeler	44 – 47
2.10.Üriner Sistem Enfeksiyonu Tedavisi	47 – 54
2.11.Prokalsitonin	54 – 59
3.Gereç ve Yöntem	60 – 63
4.Bulgular	64 – 75
5.Tartışma	76 – 85
6.Özet	86
7.Kaynaklar	87 - 97

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	E Coli'nin Elektron Mikroskopik Görünümü	7
2.2.	E Coli'nin Antijenik yapısı	8
1.3	Reflü Derecelendirilmesi	18
1.4.	Renal Skar Gelişimi	24
4.1.	0, 3, 6 ve 12 ayda yapılan DMSA sintigrafisi sonuçlarının şematik özeti	67
4.2.	Beyaz Küre ROC eğrisi	73
4.3.	Beyaz küre dağılımı	73
4.4	CRP ROC eğrisi	73
4.5.	CRP dağılımı	73
4.6.	PCT ROC eğrisi	74
4.7.	PCT dağılımı	74
4.8.	CRP 2-5-10 mg/dl ve PCT 0,5-1-2 ng/ml değerlerindeki DMSA tutulumu	75

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
2.1.	ÜSE'daki Etken Mikroorganizmalar	11
2.2.	İdrar Analizindeki Testlerin Spesifisite ve Sensitivitesi	28
4.1.	33 Hastanın Başvurudaki Klinik Özellikleri	64
4.2.	Başvurudaki RUS Sonuçları	66
4.3.	33 Hastanın başvurusundaki klinik özellikleri ve DMSA tutulumunun dağılımı	68
4.4.	Laboratuvar Bulguları ve DMSA Sintigrafi Sonuçlarının Karşılaştırılması	70
4.5.	Laboratuvar bulguları ile DMSA inflamasyon skoru farklı grupların karşılaştırılması.	71
4.6.	Beyaz küre, CRP ve PCT için belirlenen cut-off değerleri, sensitivite, spesifisite ve "area under the ROC curve" değerleri.	74
4.7.	CRP ve PCT'nin sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve Doğruluk oranları	75

KISALTMALAR DİZİNİ

ÜSE:	Üriner Sistem Enfeksiyonu
İYE:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
APN:	Akut Piyelonefrit
DMSA:	Dimerkaptosüksinik asit
PCT:	Prokalsitonin
CRP:	C-reaktif protein
VUR:	Vezikoureteral Reflü
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
İVP:	İntravenöz Piyelografi
US:	Ultrasonografi
RUS:	Renal Ultrasonografi
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
CFU:	Colony Forming Unit
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
İV:	Intravenöz
İM:	Intramusküler
SD:	Standart Sapma
SE:	Standart Hata
MSUG:	Miksiyon Sistoüretrografi
TMP-SMX:	Trimetoprim-Sülfometaksazol
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
IL:	İnterlökin
NPV:	Negatif Öngörü Değeri
PPV:	Pozitif Öngörü Değeri
ROC:	Receiver Operating Characteristic

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem, çocukluk yaşlarında üst solunum yolundan sonra ikinci sıklıkta görülen enfeksiyon lokalizasyonudur (1,2). 20. Yüzyılın başında, hastaneye yatmayı gerektiren ve yenidoğan ve süt çocuklarında mortalitesi %20 civarında olan bir hastalık iken; günümüzde antibiyotik tedavisinde ve modern tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile bu oran sıfıra yaklaşmıştır (1). Enfeksiyonun oluşma mekanizması, tanı ve tedavisindeki güçlükler, inceleme yöntemleri ve komplikasyonları yönünden karmaşık; özellikle çocuklarda yakın izlem gerektiren, hastayı, ailesini ve hekimi uzun süre uğraştıran bir sağlık problemidir.

Üriner sistem enfeksiyonları tekrarlama ve uzun süre devam etme özelliğine sahiptir. Kız çocukların %3'ü, erkek çocukların %1,1'i, doğumdan itibaren 11 yaşına kadar semptomatik üriner sistem enfeksiyonu geçirir (3). Semptomsuz üriner enfeksiyon da olabilir. Yaşla birlikte asemptomatik enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Enfeksiyon geçirildiğinde, ilk yıl içinde %30-50, sonraki 2-5 yıl içerisinde %50-70 tekrarlama riski taşımaktadır (1).

Üriner sistem enfeksiyonları uzun dönemde böbrek parankiminde kalıcı hasar, böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve gebelik komplikasyonlarına yol açmaktadır (4).

Üriner sistem enfeksiyonlarının, uzun dönemdeki komplikasyonları nedeni ile; riskli hasta grubunun erken dönemde belirlenmesi ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. Ayrıca risk grubunda olmayan olguların belirlenmesi, uygulanacak olan gereksiz invaziv girişimleri ve antibiyotik tedavisini önleyecektir (1).

Hekimlerin en çok zorlandıkları konu, klinik ve laboratuvar verilerine dayanan tanı basamağında olmaktadır. Çocukluk çağında, özellikle küçük çocuklarda üriner sistem enfeksiyonlarının belirti ve bulguları son derece nonspesifiktir. Laboratuvar parametreleri enfeksiyon lokalizasyonunun belirlenmesinde yardımcı olmakla beraber, güvenilirliği kısıtlıdır.

Enfeksiyonun lokalizasyonu, hastalara uygulanacak olan tedavi, invaziv girişimler ve izlem yönünden farklılık getireceği için son derece önemlidir. Günümüzde alt veya üst üriner sistem enfeksiyonlarının ayırımında dimerkaptosuksinik asit (DMSA) sintigrafisi altın standart olarak kabul edilmektedir (1,5,6). Ancak radyasyon riski, emek istemesi, pahalı olması ve her yerde uygulanamaması gibi zorlukları vardır.

Prokalsitonin (PCT) bakteriyel enfeksiyonların tanısında son yıllarda kullanıma giren bir protein türevidir (7). Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlarda plazma PCT düzeyi yükselir. Yakın zamanda yapılan kısıtlı sayıda çalışmada üriner enfeksiyonda renal parankimal tutulum ve şiddeti ile plazma PCT düzeyinin uyumlu olduğu ileri sürülmüştür (8-13).

Bu çalışmanın amacı, çocuklarda ilk akut piyelonefrit atağı sırasında ölçülen serum PCT düzeyinin, klinik – laboratuvar parametreleri ile uyumluluğunun ve prokalsitoninin renal skar gelişimi riskini belirlemede DMSA sintigrafisinin yerini alabilecek bir parametre olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Üriner sistem çocukluk çağında en sık görülen bakteriyel enfeksiyon lokalizasyonudur. Geliştirilen antibakteriyel tedavilere karşın morbiditesi hâlâ önemini korumaktadır. Modern tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, etkin ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerinin uygulama alanına girmesi ile mortalite oranı %20'lerden sıfıra yaklaşmıştır. Bununla birlikte son dönem böbrek yetmezliği, proteinüri, hipertansiyon ve gebelik sırasında renal problemlere yol açtığı için; riskli hasta grubunun erken dönemde belirlenmesi ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. Ayrıca risk grubunda olmayan olguların belirlenmesi, bu grubu uygulanacak olan gereksiz invaziv girişimleri ve antibiyotik tedavisini önleyecektir (1).

2.2. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA KLİNİK SINIFLAMA

Asemptomatik bakteriüri (Covert bacteriuria)

Çocukluk çağında asemptomatik bakteriüri sıklığı semptomatik bakteriüri sıklığından daha fazladır. Prevalansı preterm kız bebeklerde %2,9-9,8, term kız bebeklerde %0-1, term erkek bebeklerde %2,7, okul öncesi dönemdeki kızlarda %0,8, okul öncesi dönemdeki erkeklerde %0,2, okul dönemindeki kızlarda %1,8 olarak bildirilmektedir (14). Kumar ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1817 okul çocuğunu kapsayan çalışmada asemptomatik bakteriüri sıklığı %10,5 olarak bulunmuştur (15). Öykü derinleştirildiğinde asemptomatik bakteriürisi olan çocukların birçoğunun enfeksiyon geçirdiği anlaşılmaktadır. Klinik önemi tartışmalı olmakla beraber böbrek zedelenmesi ile ilgili ilişkisi olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır. Bununla beraber nörojenik mesane olup, Vezikoureteral reflü (VUR) olmayan ve intermittan kateterizasyon uygulaması sırasında

asemptomatik bakteriürisi olan olguların tedavi edilmese bile renal skar geliştirmedeği gösterilmiştir (16).

Aseptomatik bakteriürisi olan hastaların idrarlarından izole edilen bakterilerde %58 tip I fimbria, %24 P- fimbria, %38 aerobactin, %20 hemolizin, %22 K-1 antijeni, %25 serum rezistansı ve %28 O- grup antijenleri vardır. Bu bilgilerin ışığında alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarında veya barsak bakterilerin kontaminasyonu ile oluşan enfeksiyonlardan farklı bakteri türlerinin sorumlu olduğu anlaşılmaktadır.

Aseptomatik bakteriürinin tedavisi tartışmalıdır. İsveç çalışma grubunun 3581 süt çocuğunu içeren çalışmasında, erkek bebeklerde aseptomatik bakteriürinin sıklığını %2,5, kız bebeklerde ise %0,9 olarak saptamışlardır. İzlemde olguların %72'sine tedavi verilmeden, %16'sına antibiyotik tedavisi verildikten sonra düzelme olurken, diğer olgularda aseptomatik bakteriürinin devam ettiğini göstermişlerdir (17).

Aseptomatik bakteriüri şu durumlarda tedavi edilmelidir:

- a) Sık semptomatik üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocuklarda
- b) Gebelik
- c) Renal transplantasyon sonrası
- d) Ürolojik düzeltme operasyonlarından önce (16).

Üretrit

Üretranın enflamasyonudur. Travma, kötü hijyen koşulları, erkek çocuklarda retrakte olmayan prepisyum, balanit, kız çocuklarda yetersiz banyo, banyo sabunlarına duyarlılık nedenleri arasındadır. Oksiyür enfestasyonu ile birlikte ise ağrı ve duyarlılık olabilir ve bazen *Candida* enfeksiyonu da eşlik edebilir (2).

Sistit

Mesanenin bakteriyel veya başka nedenlerle enflamasyonunu ifade etmektedir. Kız çocuklarında daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Belirti ve bulguları dizüri, sık ve ani idrara çıkma gereksinimi, yeni başlayan enürezis, suprapubik ağrı ve duyarlılık, hematüridir. Kız çocuklarında

vulvovajinit de benzer bulgulara yol açtığı için mutlaka ayırdedilmelidir. Pişik, hiperkalsiüri ve "unstabl" mesane de dizüri, ani idrara çıkma gereksinimi, inkontinans gibi belirtilere neden olabilir. Sık idrara çıkma gereksinimi nedeniyle bakteriyel sistitli olgularda mesanedeki mikroorganizmaların kuluçka süreleri kısılacağı için düşük sayıda koloni üremesine rastlanabilir. *E Coli* en önde gelen etkindir. Üreme yoksa *Adenovirus tip 11* veya *tip21*'in neden olduğu viral sistit akla gelmelidir (18). Bu hastaların %50-70'inde enfeksiyon mesanede sınırlanmaktadır. Ancak %30-50'sinde üst üriner sisteme yayılabilir (2). Ayrıca sistemik belirtiler görülmeksizin bakteriyel invazyon ile de üst üriner sistem tutulabilir. Çocukluk çağında klinik bulgularla enfeksiyonun yerleşim yerinin saptanması güç olabilir. Sistit en çok okul çağı kız çocuklarında görülmekte ve %25 oranında tekrarlamaktadır (2).

Epididimo-orşit

Erkek çocuklarda genitouriner sistem malformasyonları veya üriner sisteme yapılan girişimler sonucu oluşabilir. Vas deferense açılan ektopik üreterin belirtisi olabilir. "Unstabl" mesanede idrarın epididime retrograt kaışı sonucu steril epididimit oluşabilir.

Perinefrik abse

Genellikle tek taraflı olarak görülmektedir. Taş hastalarında oluşan piyelonefritten sonra gelişebilir. Taş çıkartılması veya üreteropelvik darlık operasyonlarından sonra veya travmaya bağlı gelişebilir. Ateş, titreme, tek taraflı yan ağrısı olabilir. Böbrek lojuna uyan bölgede duyarlılık olup buna eritem eşlik edebilir. Yürürken karşı taraf kalçada zorluk olabilir. Polimorfonükleer lökosit hakimiyeti, pyüri ve bakteriüri ile birlikte; kan kültürü genellikle pozitif olur (2).

Akut piyelonefrit (APN)

APN ateş, yan ağrısı veya duyarlılığı, bakteriüri ve/veya bakteriyemi ile birlikte pyüri ve bazen hematürinin bulunduğu bir sendromdur.

Üreterler, pelvis renalis, kaliksler ve renal parankimin genellikle bakteriyel ajanlar ile enfeksiyonunu ifade etmektedir. Ateş, titreme, sırt ve yan ağrısı, kostovertebral açığı hassasiyeti gibi belirti ve bulgular ile gider. Yenidoğan döneminde uzamış sarılık, sepsis, hipo/hipertermi, letarji, irritabilite, kabızlık, kilo alamama, emmeme, kötü kokulu idrar görülebilir. Küçük çocuklarda ateş, kusma ve diğer nonspesifik belirtiler görülebilir. Enürezis ve idrar konsantrasyon yeteneğinde azalma diğer bulguları olabilir. Enfeksiyon renal veya perinefrik abse olarak da görülebilir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) her yaşta görülebilmesine karşın özellikle küçük çocuklar daha fazla etkilenmektedir. Doğumdan itibaren 11 yaşına kadar semptomatik idrar yolu enfeksiyonu geçirme riskini, kız çocuklarda %3, erkek çocuklarda %1,1 olarak veren yayınlar bulunmaktadır (3). 7 yaşa kadar kızların %8,4'ü, erkeklerin %1,7'si idrar yolu enfeksiyonu geçirmektedir (19). İsveç'te yapılan bir çalışmada, 6 yaş altında ilk semptomatik ÜSE geçirme oranı kız çocuklarda %6,6, erkek çocuklarda %1,8 olarak bulunmuştur (20). İki yaş altındaki kız çocuklarda ÜSE görülme oranı %1,7, erkek çocuklarda %1,5'dir (21). Bir yaş altındaki olguların 1/4'ü ilk ayda, 2/3'ü ilk üç ayda üriner sistem enfeksiyonu geçirmektedir. Özellikle ilk 3 ayda erkek çocuklarda görülme riski fazlayken, 3. aydan sonra kız çocuklarda görülme olasılığı artmaktadır. 1-10 yaş arasında hastaneye yatırılan ilk üriner sistem enfeksiyonlarının %8'i kız, %4'ü erkektir (1).

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları kız çocuklarda daha çok görülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ilk üriner sistem enfeksiyonu geçiren kız çocuklarının %30'u ilk bir yıl içerisinde, %50'si 5 yıl içerisinde yeni bir üriner sistem atağı geçirmektedir (1).

2.3. ETKEN MİKROORGANİZMALAR

Escherichia Coli

Üriner sistem enfeksiyonlarının %80-90'ından izole edilen etken mikroorganizmadır (1) (Şekil 2.1.) Asemptomatik bakteriüriden ağır piyelonefrit atağına kadar değişen spektrumda klinik tablolara neden olmaktadır. Patojenin sayısı, üroepitelyuma yapışma özelliği, yüzeyel antijenitesi ve motilitesi önemlidir. Hücre duvarını çevreleyen asidik polisakkarit yapısındaki kapsül 5 farklı (K1, K5,K12,K13,K51) K antijenine sahiptir (Şekil 2.2). Sitoplazma, O antijeni olarak adlandırılan hücre duvarı ile çevrilmiştir ve 150'den fazla O antijeni tanımlanmıştır. Bunlardan en çok 0,1,2,4,6,7,18,25,50,75 üriner sistem enfeksiyonlarına neden olmaktadır.

Şekil 2.1. E.Coli'nin Elektron Mikroskopik Görünümü

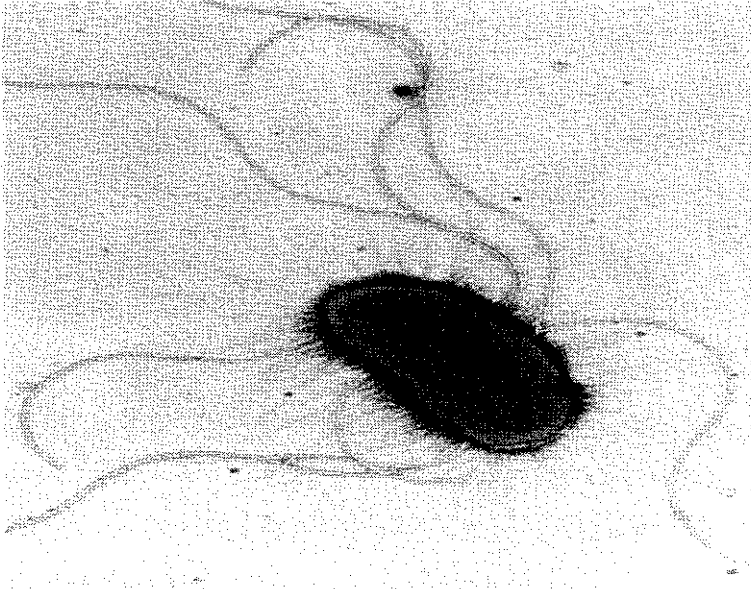


FIG. 91-4. Electron micrograph of bacteria showing fimbriae and flagellae

Şekil 2.2 E. Coli'nin Antijenik yapısı

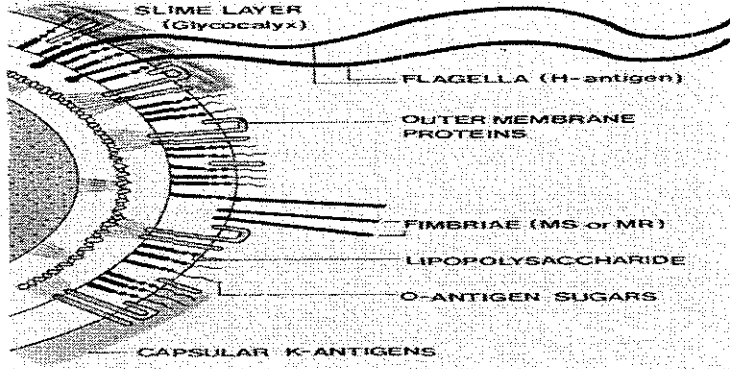


FIG. 91-3. Diagrammatic representation of bacteria showing antigenic sites.

Bu bakterinin sitoplazma ve nukleusu DNA materyali içermektedir. Ek olarak genetik materyal bir veya daha fazla plazmidde bulunabilir ki, hücre nukleusundan tamamen ayrılabilir. Plazmidler antibiyotik direnç tiplerinin kodlanmasını sağlarlar.

Üröaderan özellik gösteren E.Coli suşlarının üroepitelyuma bağlanmasını sağlayan pili veya fimbria yapısı bulunmaktadır. Bu suşlar sistit ve asemptomatik bakteriüriden çok piyelonefrit etkenleridir. Piyelonefritli kız çocuklarının %70'inde epitelyal hücre yüzeyine spesifik bağlanma özelliği olan E.Coli izole edilmiştir. Sepsis etkeni olan E.Coli'lerde yüksek miktarlarda aerobaktin saptanmış olup plazmid kontrollü, demir bağlayıcı bir maddedir. Flajellerin hareketi için demir gerekmektedir. İdrar demirini artırdığı ve virülansda önemli olduğu düşünülmektedir

E.Coli antikorları

Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu olan akut piyelonefritli çocukların serum anti E.coli antikor titresinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu yükselme ilk enfeksiyondan yaklaşık olarak 1 hafta sonra

gerçekleşmektedir (1). Winberg ve arkadaşları üst üriner sistem enfeksiyonunda serum antikor titresinde belirgin yükselme olduğunu, fakat alt üriner enfeksiyonda yanıt olmadığını göstermişlerdir. Asemptomatik ve erişkin hastalarda bu sonuçlar tatmin edici değildir (22). Jodal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ilk defa üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocuklarda, E.coli O antijenine karşı antikor gelişimi, klinik akut piyelonefritli hastaların %90'ında, akut sistitli hastaların %5'inde gösterilmiştir (23).

Antikor ile kaplanmış bakteri

Thomas ve arkadaşları idrarda floresan işaretli antikor kaplı bakteri varlığı tekniğini tanımlayıp üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkisini göstermişlerdir (24). Lorentz ve arkadaşları (25), yapmış oldukları çalışmada, 15 üst üriner sistem enfeksiyonu olan çocuktan yalnızca 8'inde bu testin pozitif olduğunu belirtmişlerdir. Wientzen ve arkadaşları (26), antikor ile kaplanmış bakteri testinin, klinik ve laboratuvar parametreleri ile korele olmadığını belirtmişlerdir. Ancak kronik veya asemptomatik enfeksiyonda ve küçük çocuklarda ilişkisi kesin değildir.

Proteus suşları

Gram negatif bir mikroorganizma olup bağırsakta ve hastane koşullarında yaygın olarak bulunmaktadır. Erkek çocukların %30'unda prepisyum altında kolonize olmakta ve üromukoide yapışarak idrarla atılmaktadır. Küçük erkek çocuklardaki üriner sistem enfeksiyonlarının %30'undan sorumlu tutulmaktadır (1,27). Bunun dışında proteus suşları ile oluşan üriner sistem enfeksiyonlarında genellikle kateterizasyon sorumludur. Üretmiş olduğu üreaz enzimi ile üreyi amonyağa parçalayarak, idrar pH'ında alkalizasyon meydana getirmesi virulansında büyük rol oynamaktadır. Bu nedenden dolayı strüvit taşlarına zemin hazırlamakta; taş, yabancı cisim ve obstrüksiyon durumlarında böbrek hasarına neden olmaktadır. Ayrıca üreaz ve amonyumun tübül hücreleri üzerine olan direk toksik etkileri de gösterilmiştir (2).

Pseudomonas suşları

Normal üriner sistemde nadiren karşımıza çıkan enfeksiyon etkenidirler. Üriner sistem enfeksiyonlarının %4-7'sinden sorumlu tutulmaktadır (4). Daha çok hastanede yatan dirençli kolonizasyon gelişen hastalarda, üriner sistemin konjenital yada kazanılmış anomalilerinde, nörojenik mesanesi olan hastalarda etken olmaktadır. Mukoid polisakkarit kapsülü opsonizasyon ve fagositoya engel olmaktadır.

Stafilokok suşları

Stafilokoklar idrarda nadiren bulunmaktadır. Bununla birlikte *S. saprofitikus* ve *S. Epidermidis* üriner patojenler olarak gösterilmektedir. Asemptomatik bakteriürisi olan olguların %15,1'inde *S. aureus*, %5'inde *S. Epidermidis* izole edilmiştir (15). Seksüel aktiviteye sahip 17-34 yaş arasındaki kadınların %15,6'sında üriner enfeksiyon etkeni olarak *S. saprofitikus* karşımıza çıkmaktadır (28). *S. Aureus* nadiren etkindir ve genellikle komplike durumların varlığında hematojen yayılım ile renal abse meydana getirmektedir.

Nazokomiyal Enfeksiyon Etkenleri

Üriner sistem enfeksiyonları, hastanede yatan hastalarda da sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Nazokomiyal enfeksiyon etkenleri olarak, *Escherichia coli* %19, *Candida albicans* %14,3 ve *Pseudomonas aeruginosa* %13,1 sıklıkla görülmektedir (29). Multipl organizmalar, *Proteus spp.* veya *Pseudomonas* daha çok nazokomiyal enfeksiyonlarda ve üriner sistem anomalisi olanlarda daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diğer fırsatçı mikroorganizmalar

Bazı mikroorganizmaların izolasyonu için standart aerobik koşullar yeterli değildir. *Bacteroides fragilis*, laktobasiller, difteroidler ve *gardnerella* gibi anaerobik mikroorganizmaların üretilmesi için %7 CO₂ içeren özel

besiyeri ve daha uzun inkübasyon süresi gereklidir. Bu etkenlerin izolasyonu durumunda üriner sistem malignensileri, vezikolik veya vezikovajinal fistüller akla gelmelidir.

Steril pyüri varlığında renal tüberküloz mutlaka araştırılmalıdır.

Fungal patojenler arasında en sık görülen etkenler *Candida* suşlarıdır. Üriner kateteri olan hastalarda, diyabetli hastalarda, yoğun antibakteriyel tedavi alanlarda ve üriner sistemde konjenital anomalisi olan hastalarda akla gelmelidir.

Immunitesi baskılanmış hastalarda *Cryptococcus neoformans*'a bağlı papiller nekroz, piyüri ve piyelonefrit nadir değildir.

Akut üretral sendromlu hastalarda *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* etkindir. Okul çağı çocuklarında hemorajik sistitte *Adenovirus tip 11 ve 21*, immun suprese hastalarda *Polyoma* virusler etken olarak saptanmıştır (18,30).

Üriner sistem enfeksiyonlarında karşılaşılan etyolojik ajanlar Çizelge 2.1.'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.1. ÜSE'daki Etken Mikroorganizmalar

Etken Mikroorganizmalar	
Tekrarlayan Enfeksiyonlar*	Klebsiella, Proteus, Enterobakter, Enterokok, Psödomonas
Nonpatojen Kabul Edilenler	Laktobasil, Bazı Koagülaz(-) Stafilokoklar, Korinebakterium, Bazı Streptokoklar
Aseptomatik Enfeksiyonda Sık Görülenler	Stafilokokkus epidermidis, Koagülaz (-) Stafilokoklar
Hastane Enfeksiyonları	E.Coli, Klebsiella, Proteus, Enterobakter, Sitrobakter, Serratia, Psödomonas, Enterokok, Stafilokokus epidermidis, Funguslar
Girişimlerden Sonra Görülenler	Laktobasil, Gardnerella vaginalis, Mikoplazma, Üroplazma ürolitikum, Kandida
Hemorajik Sistit Nedenleri	E Coli, Adenovirus Tip 7, 11, 21, Eozinofilik sistit

*: Az koloni sayısında enfeksiyon lehinedir.

2.4. AKUT PİYELONEFRİT PATOGENEZİ

Bakterinin virölans faktörleri

Üriner sistem enfeksiyonu olan çocukların büyük bir kısmında barsak florasındaki bakterilerin üretraya asendan olarak girişi söz konusudur. Asendan yolla bakterilerin üriner sisteme ulaşabilmesi için öncelikle üriner epitele bağlanıp idrar akışından kurtularak kolonizasyon yapmaları gerekmektedir. Bakterilerin adezin adı verilen yapıları bu bağlanma (aderans) işlemini yapmaktadır. Bağlanma işlemini yapan yapılara pili ve fimbria adı da verilmektedir. Ancak fimbria olmadan bağlanan bakteriler de vardır. Fimbriasi olan bakteriler kolonizasyon ve aderans ile virölans gösterirken; afimbriatik bakteriler hematogen yayılım ve invazyon ile virölans göstermektedir.

Bebeklerde gram (-) sepsis görülme sıklığı rölatif olarak daha sıktır. Burada *Escherichia Coli*'nin kolonize olduğu barsak duvarı immatüritesi veya yetersiz defans mekanizması rol oynamaktadır. Hematojen yayılım yenidoğan döneminde önem kazanmaktadır.

Bakteri yüzey antijenlerinden hücre duvarı dış yüzeyinde bulunan O antijeni ateş ve enflamasyondan sorumludur. Lipid yapıdan oluşmaktadır (Lipid A). O serotipinden sorumlu olan dış polisakkarit parça ile birleşir. Lipid A fraksiyonu potent bir enflamatuvar cevap aktivatörüdür ve komplemanın klasik yolunu aktive etmektedir. Bakteriyel lizis sonrası lipid A salınarak endotoksin gibi üreterik peristaltizmi azaltarak bakterilerin üst üriner sisteme ulaşmasını kolaylaştırır.

Bakteri hücre duvarının etrafını saran K antijeni polisakkarit yapısında olan bir virölans faktörüdür. Fagositozu inhibe eder ve kompleman bağımlı bakterisidal aktiviteye karşı bakteriyi koruyarak adesivite kapasitesini artırır. K antijeni olan bakteriler mesanede daha kolay kolonize olurlar ve böbreğe daha kolay ulaşırlar. Piyelonefritlerin çoğunluğu K1, K5, K12, K13, K51 antijeni taşıyan E.Coli suşları tarafından oluşturulmaktadır.

H antijeni (Flagellar antijen) hareketi sağlar. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak bilinen E.Coli'ler genellikle patojenik olarak bilinen O ve K antijenlerini birlikte taşır ve fekal florada predominant olarak bulunan serogrupla aynıdır. Bütün bağırsak florası incelendiği zaman E.Coli çok azınlıkta kalır. Fekal streptokoklar bağırsakta çok yaygın olup üriner sistem enfeksiyonlarının ancak % 1-5'inden sorumludur. Bacteroides v.d. anaeroblar bağırsakta E.Coli' den çok fazla miktarda bulunduğu halde çok düşük oranda üriner sistem enfeksiyonundan sorumludur. Sonuç olarak idrardaki bakteriler bağırsaktaki bakterileri yansıtmaktadır ve üriner sistem enfeksiyonları için önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Ancak üriner sistem enfeksiyonunun gelişebilmesi için bakterilerin belirli bir patojeniteye sahip olmaları ve konakçı ile ilgili bazı özelliklerin de patojen mikroorganizmanın yerleşmesine uygun olması gerekmektedir (31).

Pili ile tutunma: Adezinler bakteri hücre yüzeyinden dışarı doğru uzanan pili veya fimbrialar üzerinde bulunmaktadır. Reseptörler üroepitelyal yüzey glikolipid veya glikoprotein yapısındaki spesifik karbonhidrat komponentlerdir. İn vitro çalışmalarda antibiyotik tedavisi ile bu pililerin sentezinin inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu da antibiyotik profilaksisinin etkinliğini açıklamaktadır (4).

Tip I (mannoza duyarlı) pili, E.Coli dışındaki gram (-) bakterilerde bulunup Tamm-Horsfall proteinlerinin üzerindeki mannoz kısımlara, salgısal IgA'nın karbonhidrat kısmına ve fagositik hücrelere bağlanmaktadır. APN'nin klinik bulgularının gelişimi ile ilişkili olmamakla birlikte fagositik hücrelere bağlanması doku yıkımına, serbest oksijen radikallerinin ve diğer doku yıkımına neden olan enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak renal skar gelişiminde rol oynar.

Tip II pili APN'in her basamağında rol oynamaktadır. Piyelonefrit ile ilişkileri ve bağlandıkları reseptöre göre isim alırlar. P pili, P fimbria, Pap (pyelonephritis- associated pili) ve Gal-Gal pili. Genellikle Gal(1-4)-Gal yapısına sahip olan glikolipid reseptörlere bağlanabilirler. Bu reseptörlerin yapısı P kan grubu sistemindeki glikosfingolipidler ile aynıdır. Üriner

sistem, böbrekler ve kalın bağırsağın epitelial dokusu üzerinde bulunur; ancak fagositik hücrelerde bulunmaz. Bu nedenle P fimbriaya sahip organizmaların yaşam süreleri uzundur (32).

Fim H: Baorta ve arkadaşları (33) yakın zamanda E.Coli'nin makrofaj yüzeyine bakterial "lectin" olan Fim H ile bağlandığını ve bu sayede fagositozdan sonra hücre içerisinde serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasını sağlayarak ve fagozomların asidifikasyonunu sağlayarak yaşamını sürdürdüğünü göstermişlerdir. Bu mekanizma ile E.Coli'nin opsonizasyon kapasitesi ve aktivitesi düşük yerlerde örneğin mesanede fırsatçı enfeksiyon geliştirebileceğini göstermektedir.

Alfa hemolizin, cytotoxic necrotizing factor-1 (CNF1) demir "uptake" sistemi (aerobactin, enterobactin): Hemolizinler eritrositleri parçalar ve E.Coli'nin çoğalması için gerekli demiri sağlar. Aerobactin demir bağlayan protein olup önemli bir virülans faktörüdür. Antibakteriyel ajanlara direnç gelişmesi ile yakından ilişkilidir.

Konakçı duyarlılığı ile ilgili özellikler

Normal sağlıklı kişilerde idrar akım yolunda olan herhangi bir obstrüksiyon idrar stazı ve üriner sistem enfeksiyonu oluşumuna yol açar. Vezikoureteral reflü, böbrek pelvisi ve üreterlerin duplikasyonu, Prune-Belly sendromu, üretral valv, üreterosel, üreteropelvik darlık, üreterovezikal darlık, renal taş, staz ve fonksiyonel bozukluklar (disfonksiyonel işeme ve nörojenik mesane) da üriner sistem enfeksiyonu riski artmıştır.

Konakçının hücrelerinde fimbriyalı bakterilerin adezyonu için uygun reseptörlerin varlığı enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır. HLA3 taşıyanlarda idrar yolu enfeksiyonu görülme riski fazladır (34). Kan grubu A ve AB olanlarda anti-isoaglutinin B'nin enfeksiyondan koruyucu etkisi ve anti-E.Coli antikorlarına benzer özellikleri olduğu gösterilmiştir (2).

Bazı kişisel özellikler bakteri enfeksiyonunun veya kolonizasyonunun daha belirgin olmasına neden olur. Örneğin kızlarda

kısa üretra ve sünnetsiz erkeklerde prepüsyel kesede bakterilerin kolonizasyonu daha kolay olmaktadır.

İmmünolojik faktörler ve konakçı yanıtı

İmmünolojik cevap komplekstir; yaş, enfeksiyonun yeri, önceden aynı veya diğer benzer mikroorganizma ile karşılaşma ve bakterinin virülansı gibi bir çok değişkenle etkilenmektedir. Üriner sistem enfeksiyonlarında immünolojik cevabın enfeksiyonu engelleyici etkisine yönelik kesin kanıt yoktur. Ancak kalıcı renal hasarlanmanın gerçekleşmesinde önemlidir.

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda E coli'nin "O" antijenine karşı antikor yanıtı gösterilmiştir (34). Bu antikorlar ilk üriner sistem enfeksiyonu geçirip APN bulguları olan çocuklarda %90, sistit geçiren çocuklarda %5 oranında gösterilmiştir. Bebeklerde immün sistem immatürasyonu nedeniyle bu yanıt gösterilememiştir. Akut üriner sistem enfeksiyonu ve APN bulguları varken lipid A'ya karşı serum IgG ve IgM'in arttığı gösterilmiştir. Kronik piyelonefritlerde IgG artışı daha belirgindir.

Serum IgG düzeyindeki artışın skar formasyonu ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (2).

Enflamatuvar cevap: Mesane duvarı ile bakteri yüzeyi arasında fizikokimyasal karşılaşma ile aktive olur ve kemotaktik maddelerin açığa çıkmasına yol açar. Bu kemotaktik mediatörler lokal enflamatuvar yanıt ve bulgulardan sorumlu olan polimorfonükleer lökositlerin olay yerine gelmesini sağlar. Polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu fimbria, lipopolisakkarid, hemolizin veya bakteri tarafından salınan diğer maddeler ile olmaktadır. Daha sonra polimorfonükleer lökositler tarafından bakterilerin fagositozu olur ki, bu olay K antijeni ile sınırlanır. Hemen arkasından polimorfonükleer lökositlerden lizozomal enzimler salınarak serbest oksijen radikallerinin açığa çıkışına neden olur. Bunlar toksik olup hücre ölümüne neden olur. Enflamatuvar cevap ve skar gelişimi riski erken antimikrobiyal tedavi ile değiştirilebilmektedir (35).

Hücresel immünite: Deneysel çalışmalarda böbrekte ve geçici olarak mesanede T hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmişse de patogenezdaki rolleri henüz aydınlatılamamıştır (36).

İdrar immunglobulinleri: Normal idrarda az miktarda IgG, A ve E'nin bulunduğu ve IgM ve IgD'nin bunlardan daha az olduğu, üretral yolla alınan idrar örneklerinde salgısal IgA'nın daha fazla olduğu bilinmektedir. Lokal salgısal IgA E.Coli'nin perirenal hücrelere aderensini ve kolonizasyonunu azaltır. Piyelonefriti olan hastaların idrarında IgG'nin fazla olduğu ve IgG/IgA oranının tekrarlayan piyelonefritlerde 2/1 olduğu belirtilmiştir(37).

Üromukoid: Henle lupunun çıkan kolundan salgılanan üromukoid veya Tamm-Horsfall proteini bir glukoproteinden oluşur. Üroepitelin üzerini ince bir tabaka olarak örter. Rolü tam bilinmemekle birlikte tip I pilileri olan bakterilerin üromukoide daha kolay tutunduğu bilinmektedir.

Periüretral kolonizasyon: Normalde periüretral kolonizasyon nadirdir. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları olan kız çocuklarında periüretral kolonizasyon gösterilmiştir. Erkek çocuklarda da prepisyum üropatojenlerin periüretral kolonizasyonuna neden olmaktadır. Sünnetsiz erkek çocuklarda sünnetli erkek çocuklarına göre üriner sistem enfeksiyonu görülme riski 10-20 kat daha fazladır.

Veziko-üreteral reflü

Vezikoüteral reflü (VUR), idrarın mesaneden üreterlere geri kaçıdır. Normal anatomik durumda vezikoüreteral birleşkedeki bir kapak mekanizması bu geri kaçı önlemektedir. Bu kapak mekanizmasının gelişimindeki bozukluk veya yetersizlik reflünün ortaya çıkışına neden olmaktadır.

Üretero-vezikal bileşke anatomisinin kalıtsal geçiş gösterdiği ve vezikoüreteral reflünün ailevi özellikleri bilinmektedir. Kardeşlerin incelemelerinde yaklaşık %34 oranında VUR saptanmakta ve bunların da %75'inin asemptomatik olduğu görülmektedir (38). Sağlıklı çocuklarda VUR sıklığı %1,3 olarak bildirilmektedir (39) Üriner sistem enfeksiyonu

olan bir yaşın altındaki çocuklarda %70, 4 yaş altındaki çocuklarda %25, 12 yaş altındaki çocuklarda %15 ve erişkinlerde %5 VUR birlikteliği bildirilmektedir (40). Gordon ve arkadaşlarının yapmış oldukları, sistematik gözden geçirme ve metaanaliz çalışmasında, DMSA sintigrafisinde tutulumu olan üriner sistem enfeksiyonlu çocukların % 34'ünde VUR saptanmıştır (41).

Primer VUR, üreter orifisinin kısa bir intramural giriş ve laterale açılışı ile karakterize konjenital bir anomalidir. Üreterin distal submukozal uzunluğu reflüyü önlemede önemli bir faktördür. Buradaki kapak mekanizması mesane boşalırken antireflü bir özellik kazanır, ancak submukozal üreter uzunluğu asıl önleyici faktör olarak görölmektedir. Normal anatomik yapıdaki üreterin mesanedeki ağzı koni şeklindedir. Stadyum kapısı ve golf deliği gibi patolojik ağzlaşmalar VUR'ye neden olabilmektedir. Geçici VUR normal bir üriner sistemde akut üriner sistem enfeksiyonu sırasında veya hemen sonrasında olabilir. Ayrıca mesane mukozasının ve üreter alt ucunun ödemi veya bakteriyel toksinlere bağlı üreterik peristaltizmin zayıflaması sonucunda reflü olabilir.

Sekonder VUR genellikle mesane fonksiyonlarındaki bozukluğın sonucunda oluşmaktadır. Üretral obstrüksiyon, nöromusküler hastalıklar, işeme disfonksiyonları üreterovezikal bileşkede bozukluk olmadan VUR nedeni olarak karşımıza çıkabilir.

İnternasyonal Reflü Çalışma Grubuna göre VUR derecelendirilmiştir (Şekil 2.3.), (42).

Grade 1: Reflü sadece üreteri doldurur.

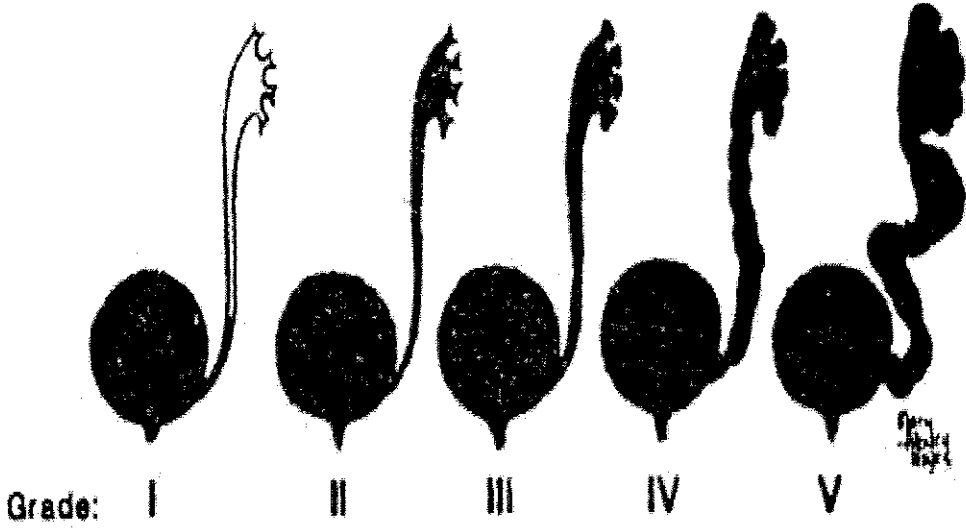
Grade 2: Üreterle birlikte toplayıcı sistem de dolar; ancak dilatasyon yoktur.

Grade 3: Toplayıcı sistemlerde dilatasyon başlamıştır ve açık kaybı ile birlikte kalikslerde küntleşmeler vardır.

Grade 4: Üreterde dilatasyon ve / veya büküntüler, renal pelvis ve kalikslerde dilatasyon ve açılanmaların kaybolması, ancak papiller görünümünün korunuyor olması.

Grade 5: Üreterin geniş dilatasyonu ve büküntüleri, renal pelvis ve kalikslerin geniş dilatasyonu, papiller görüntünün ve parankimin ileri derece kaybı.

Şekil 2.3. Reflü Derecelendirilmesi (42)



Çocukluk çağındaki tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlu çocukların yarısında VUR bulunmakta ve bunların da üçte birinde reflü nefropatisi gelişmektedir (43)

Reflü nefropatisinin gelişebilmesi için VUR, idrar yolu enfeksiyonu ve intrarenal reflünün bir arada olması gerekmektedir. İntrarenal reflü idrarın pelvisten papillaya açılan toplayıcı sisteme kaçmasıdır. Bazı çocuklarda böbreğin alt ve üst kutbuna yerleşmiş papillaları birleşiktir. Yüzeyleri düz veya konkav yapıda olan bu papillalara orifisler eğim yapmadan doğrudan açılır. Bu nedenle yüksek basınçlı reflüde ilk semptomatik, ya da asemptomatik idrar yolu enfeksiyonu potansiyel reflüsü olan papillayı etkilemekte ve enfekte idrarın renal parankime kaçması ile küçük zedelenmeler olmaktadır. Eğer enfeksiyon erken eredike edilir ve daha ağır zedelenmeler engellenirse skar gelişimi önlenabilir. Ancak tedavi edilmezse konkav papillanın yanında olup reflüye izin vermeyen basit papillalarda skar dokusu oluşuktan sonra şekil

değiştirerek intrarenal reflüye izin veren papillalara dönüşmektedir. Intrarenal reflüsü olan çocuklarda skar dokusuna %27-88 oranında rastlanmaktadır (34).

İşeme Disfonksiyonu: Çocuklarda işeme disfonksiyonu anatomik ve nörolojik olarak tamamen sağlıklı çocuklarda tuvalet eğitimi sırasında yanlış edinilmiş işeme alışkanlıkları ile giden işeme bozukluklarını ifade eder. Klinikte genellikle gece ve gündüz idrar kaçırma, tekrarlayan enfeksiyonlar ve VUR ile karşımıza çıkar. Daha ileri dönem komplikasyonları böbrek harabiyeti, hatta son dönem böbrek yetmezliği olabilir.

Alt üriner sistemin innervasyonu periferik sempatik, parasempatik ve somatik sistemin kompleks ilişkisi ile sağlanır. Bu sistemler ise spinal işeme merkezi, beyin sapı, orta beyin ve serebral korteksin kontrolü altındadır. Fetüs ve yenidoğan, mesanedeki idrarı mesane düz kasının (detrüsör) refleks kontraksiyonları ile sık aralıklar ile kontrolsüz olarak boşaltır. Altı aydan itibaren işenen miktarlar artmaya, işeme sıklığı azalmaya başlar. Bu dönemde bilinçsiz olarak işeme refleksi inhibe edilmeye başlar. İstemli olarak işeme yada işemeyi durdurma yeteneği genellikle 2-3 yaşında kazanılır.

Bazı çocuklar, işeme alışkanlıklarının gelişimi sürecindeki aksama ya da bozukluklar nedeni ile detrüsör kasın spontan, kontrolsüz kasılmalarını inhibe edemediğinden; idrar kaçırmayı engellemek için eksternal sfinkteri kasarak çıkış direncini artırır. Artmış çıkış direnci ise direnci aşmak isteyen mesanedeki kontraksiyonları indükler. Artmış mesane basıncı düşürülemez ve üst üriner sistem yüksek basınç etkisi altında çalışır.

İdrar kaçıran çocuğun değerlendirilmesine ayrıntılı öykü ile başlanmalıdır. Öncelikle idrar kaçırmının ne zaman olduğu öğrenilmelidir. Diürenal idrar kaçırmada genellikle neden işeme disfonksiyonudur ve enürezis noktürnadan farklı olarak aciliyet hissi (urge), idrarını tutma, sık sık idrara gitme, seyrek idrar yapma ve idrar kaçırmayı engellemek için

bacakları kısıtırarak çömelme (squatting), Vincent selamı, kabızlık gibi belirtiler tabloya eşlik eder. Hastada bu yakınmaların hiçbiri olmayıp sorgulamada ortaya çıkabilir. Bu yakınmaları olan çocuklara mutlaka idrar analizi ve kültürü yapılmalı, vertebraların değerlendirilmesi için lumbosakral grafi çekilmelidir. İşeme disfonksiyonunun tanısında son nokta videoürodinamidir.

Üreteral disperistaltizm: Invaziv renal enfeksiyona yol açan VUR'dan başka diğer bir önemli mekanizma da üreteral disperistaltizmdir. Çocuklarda reflü gösterilmeden üreteral disperistaltizme konakçı ve mikroorganizma arasında ilişki neden olmaktadır. Bu ilişki belirli mikroorganizmaların yüzeylerindeki özel moleküler grupların üroepitelyal hücreler üzerindeki reseptörlerle birleşmesiyle oluşmaktadır. Bunlarda özellikle E.Coli'nin P fimbria türleri söz konusudur. Üreterin yerel enflamasyonu peristaltizmi bozabilir ve ilerleyerek üriner staza neden olabilir. Ayrıca mikrobiyal aderans idrar akımının yıkama mekanizmasına karşı direnç oluşmasına neden olur ve böbreğe göçü artırır.

İlk idrar yolu enfeksiyonunun kalıcı renal skar oluşturması " Big Bang" teorisi olarak bilinir. Bu teoriye göre çocuklarda reflü veya disperistaltizm ile birlikte olan ilk enfeksiyon skarlaşmaya yol açabilir.

Mesane basıncı: Bunun da renal hasara neden olabileceği düşünülebilir. Obstüriktif üropatilerde ilerleyici renal fonksiyon kaybı mesane basıncı düşürülerek önlenabilir.

Piyelonefritte Böbrek Zedelenmesinin Patogenezi

Üriner sistem enfeksiyonuna bağlı böbrek zedelenmesi bir çok faktöre bağlıdır. Bakterinin doğrudan etkisi, iskemi ve yeniden kanlanmanın yaptığı etki ve enflamasyon bunlardan bazılarıdır (34).

Bakterinin doğrudan etkisi

Adezyonla hücreye tutunan bakterinin ürettiği endotoksin konsantrasyonunda artma olur ve bunun piyelonefritteki etkisi önemlidir. Endotoksinler komplemanı aktive eder ve muhtemelen prostaglandinleri de artırır. Kobra zehiri ile kompleman ortadan kaldırılsa bakteri inokülasyonu ile oluşan enflamatuvar cevap gözlenmez (34). Ayrıca endotoksinler üroperistaltizmi de etkilemektedirler.

İskemik zedelenme

Hipoksi anaerobik metabolizma ile pürin yıkımına yol açmaktadır. Reperfüzyon esnasında hipoksantin ksantine dönüşmektedir. Ksantin oksidaz varlığında ksantin ürik asit ile süperokside metabolize olur. Süperoksid hücre için zararlı olan peroksidaz ve hidroksi radikallerine dönüşür. Bu toksik oksijen radikalleri hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak hücre ölümüne yol açar. Renal enfeksiyondan on dakika sonra granülositik agregasyon ile kapiller obstüriksiyon gerçekleşir. Bundan da on dakika sonra renin miktarı artar. Bu da iskeminin ilk bulgusudur (34).

Enflamatuvar etki

Enflamasyon sırasında endotoksin kompleman aktivasyonuna ve kemotaksise neden olur. Fagositoz sırasında gözlenen hücresel oksidasyon artışı süperoksidaz salınımına ve peroksid ile hidroksi radikallerinin oluşumuna neden olur. Toksik olan bu oksijen radikallerini yıkmak için her dokuda süperoksid dismutaz bulunur, ancak üriner mukozada yoktur. Bu nedenle oksijen radikalleri idrarda ve renal tübüllerde aktif olabilirler. Ayrıca fagositoz sırasında salınan oksijen radikalleri bakterileri öldürürken renal tübül hücrelerine de zarar verebilir.

Renal hasar bir kez oluşuktan sonra bu durumun önemli derecede ilerleme riski bulunmaktadır. Bu ilerlemenin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak tedavi edilmemiş enfeksiyon ve hipertansiyonun

olayı hızlandırdığı kesindir. Bundan dolayı ilk renal skar oluşumunun önlenmesi gerekmektedir. Renal skar oluşumundaki temel risk faktörleri ise erken yaş, reflü, tekrarlayan enfeksiyonlar ve gecikmiş tedavidir (44,45).

Yaş: Küçük çocuklarda kalıcı renal fonksiyon bozukluğu daha sık olmaktadır. Bu fonksiyonel değişiklikler kompensatuvar hipertrofi ile birliktedir. Renal skar oluşumu süt çocukluğu döneminde en yüksek olup, yeni skar gelişimi genellikle 5 yaş ile sınırlıdır (2,44).

Reflü: Reflü ile renal skar gelişimi arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Antenatal dönemde üst üriner sistemde dilatasyonu saptanan olguların postnatal ultrasonografi ile enfeksiyon oluşmadan erken dönemde belirlenmesi gerekmektedir. Yine belirgin reflüsü olan çocukların kardeşlerinin de aynı nedenle araştırılması gerekmektedir. Bunların yakın izlemi ve antibiyotik profilaksisi ile renal zedelenme riski azaltılabilir (44,46).

Tedavide gecikme: Klinik ve deneysel çalışmalar enfeksiyonun tedavi öncesi süresi ile renal zedelenme oluşumu ve şiddeti arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir (47,48). Ateşli hastaların erken tedavisinin antibiyotik seçimi ve verilmiş şekliyle daha önemli olduğu saptanmıştır (49).

Üriner sistem enfeksiyonunda skar oluşumunu

- Enfeksiyonun araştırılmasındaki yetersizlik,
- Gecikmiş ve yetersiz antibiyotik tedavisi,
- Üriner sistem enfeksiyonu saptanan olguların yetersiz incelenmesi

etkilemektedir.

Smellie ve arkadaşlarının (44) yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada yaşları 1-12 arasında olan 52 renal skarlı çocuğun 41'inde tanıda, 45'inde tedavide ve 33'ünde üriner sistemin incelemesinde gecikme olduğu saptanmış ve üriner enfeksiyonun tanısının gecikmesi ile renal skarın şiddeti arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir.

2.5. REFLÜ VE SKAR OLUŞUMU

Vezikoüreteral reflü (VUR) toplumda üriner sistemin en sık görülen bozukluğudur ve sağlıklı küçük çocuklardaki prevalansı % 1-2 civarındadır (50). Semptomatik veya asemptomatik üriner sistem enfeksiyonlarına %20-36 oranında VUR eşlik etmektedir. VUR bulunan hastaların %16'sında renal skar gelişmektedir. Bunların %10-50'sinde genç erişkin döneminde hipertansiyon meydana gelmektedir (51). Çocukluk döneminde VUR tanısı konulan olguların %1-10'unda 30 yaşından önce son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir (52).

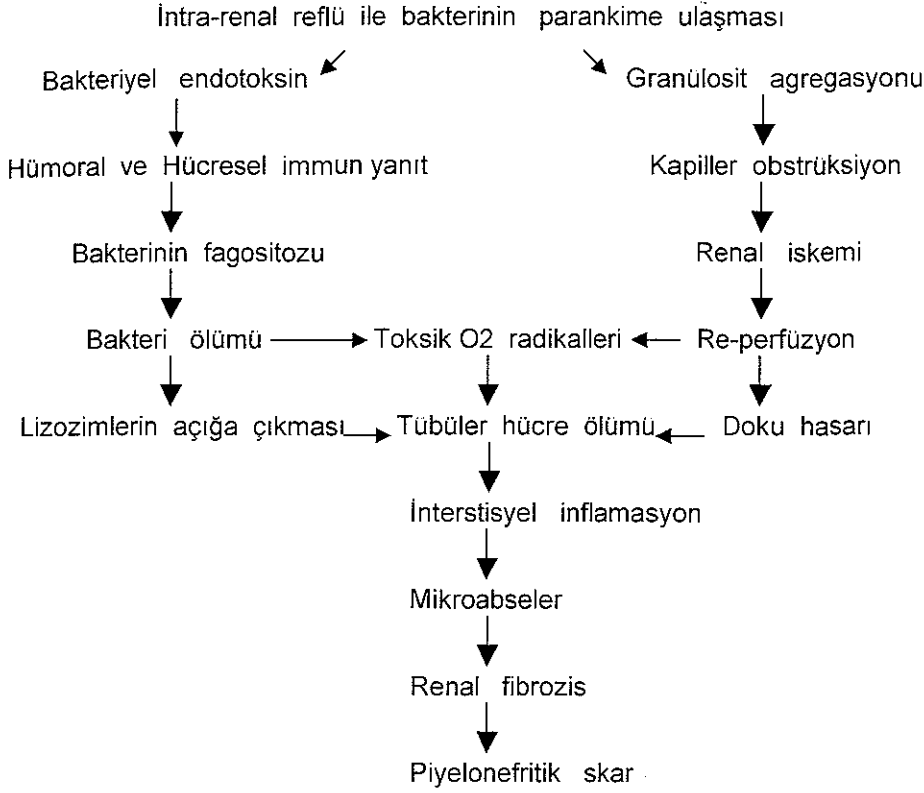
Renal skar, kronik atrofik piyelonefrit olarak da adlandırılmakta ve fokal veya diffüz olarak, geri dönüşümsüz parankimal hasarı belirtmekte ve bazı yazarlar tarafından reflü nefropatisi olarak tanımlanmaktadır. Önceki yıllarda vezikoüreteral reflünün renal skar gelişimi üzerine olan etkisi tartışılırken; son yıllarda reflüsü olmayan hastalarda da renal skar oluşumunun tanımlanmasıyla enfeksiyonların ve bakterilerin önemi gündeme gelmiştir. Bir çalışmada klinik olarak piyelonefrit tanısı konulan olguların %66'sında kortikal sintigrafi ile piyelonefrit olduğu kanıtlanmış olup; bu olguların %37'sinde VUR varlığı saptanmıştır (53). Bu nedenle piyelonefrit gelişimi için VUR tek başına yeterli değildir. Aynı çalışmada renal skar gelişiminde reflünün etkisi araştırıldığında reflüsü olan hastaların %40'ında renal skar olduğu, reflüsü olmayan grupta ise bu oranın %43 olduğu bulunmuştur.

Vezikoüreteral reflüsü olan çocuklar piyelonefrit ataklarının tekrarlaması açısından risk altındadırlar. Bu durum renal skar gelişimi riskini artırarak son dönem böbrek yetmezliğine gidiş olasılığını da artırmaktadır.

Özellikle ülkemizde kronik böbrek yetmezliği diyaliz programına alınan olguların büyük bir kısmının etyolojisinde reflü nefropatisi bulunmaktadır. Bu oran Yeni Zelanda' da yapılan bir çalışmada (54), %11,3, ülkemizde Şirin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada %32,4 olarak belirtilmiştir (55). Bu nedenle bu olguların erken dönemde tanı alıp, tedavi edilmesi ülkemiz açısından büyük önem taşımaktadır.

Renal skar gelişimi etyopatogenezi Şekil 2.4.'te gösterilmektedir.

Şekil 2.4. Renal Skar Gelişimi



2.6. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA BELİRTİ VE BULGULAR

Üriner sistem enfeksiyonlarında belirti ve bulgular hastanın yaşına göre farklılıklar gösterir. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonlarının böbrek zedelenmesine yol açması yönünden yenidoğan, süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemi büyük çocukluk dönemine göre daha büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle belirti ve bulguların iyi bilinmesi erken tanı ve tedavi açısından önemlidir.

Yenidoğan dönemi

Yenidoğan dönemindeki üriner sistem enfeksiyonları genellikle sepsis ile birlikte dir. Hipotermi veya hipertermi, iritabilite, letarji, sarılık, emmeme, kusma, kilo alamama, diyare gibi belirtiler görülür. Klinik bulgular nonspesifiktir ve bu bulguları gösteren her yenidoğanda üriner sistem enfeksiyonu mutlaka araştırılmalıdır. Bunun dışında uzamış sarılık, dış genitalya anomalileri, meningomyelosel ve idrar akımındaki zayıflık durumunda da üriner sistem enfeksiyonları dışlanmalıdır.

Süt çocukluğu dönemi

Bu dönemde de üriner sistem enfeksiyonu belirti ve bulguları nonspesifiktir. İştahsızlık, kusma, ishal, kabızlık, pişik, kolik şeklinde karın ağrısı, pis kokulu idrar, ateş, huzursuzluk, kilo alımında yetersizlik gibi belirtilerle ortaya çıkabilir. Özellikle yüksek ateş, ilk bir yaşta olmak üzere önemli bir bulgudur. Amerikan Pediatri Akademisi, 2 ay- 2 yaş arasında nedeni belirlenemeyen ateşi olan tüm olguların üriner sistem enfeksiyonu açısından araştırılmasını önermektedir (56). 1 yaş altı ateşi olan kız çocukların %6,5'unda, erkek çocukların %3,3'ünde üriner sistem enfeksiyonu görülmektedir. Bu oran 1-2 yaş arasında kız çocukları için %8,1, erkek çocuklar için %1,9'dur (56).

Okul çocukluğu dönemi

Bu dönemde küçük yaş dönemlerine göre daha spesifik bulgular ortaya çıkar. Yüksek ateş, karın ve/veya yan ağrısı, işeme bozuklukları, enürezis, enkoprezis, kusma görülebilir. Ateş bu yaş grubunda küçük çocuklara göre daha seyrek görülmekle birlikte, varlığı önemlidir ve renal parankimin tutulumuna işaret edebilir. Dizüri ve sık ve ani idrara çıkma isteği daha çok alt üriner sistem enfeksiyonu belirtileridir.

Adölesan dönemi

Bu dönemde en çok kız çocukları etkilenmektedir. Karında rahatsızlık hissi, sık ve ani idrara çıkma gereksinimi, pis kokulu idrar bu dönemin belirti ve bulgularındandır. Ateş seyrekir. Ancak varlığı önemlidir (57).

Akut Piyelonefritte Böbrek Fonksiyonlarındaki Değişiklikler

APN'li çocuklarda renal fonksiyonlarda geçici bozukluklar görülebilir. Bu değişiklikler genellikle reversibldır ve obstrüksiyon ve reflü nefropatisine bağlı gelişen renal skarlara bağlı olan geçici ve kalıcı renal fonksiyon değişikliklerinden ayırt edilmelidir. Berg, 6-15 yaş arasındaki akut piyelonefritli çocuklarda enfeksiyon esnasında efektif renal plazma akımı (PAH klirensi) ve glomerüler filtrasyon hızında (İnülin klirensi) geçici artış olduğunu göstermiştir (58). Akut piyelonefritte sodyumun fraksiyonel ekskresyonu, serbest su klirensi ve idrarın maksimum konsantrasyon yeteneği anlamlı olarak azalır. Böbrek boyutları geçici olarak büyür. Fakat bu büyüme glomerüler filtrasyon hızından (GFR) daha azdır. Bu değişiklik ultrasonografik olarak da gösterilebilir.

2.7. ÜRİNER ENFEKSİYONDA TANI

Öykü ve fizik inceleme

Üriner enfeksiyondan şüphe ediliyorsa, yönlendirici sorular tanıda yardımcı olabilir. Yenidoğan döneminde sarılık, kilo kaybı, huzursuzluk, diyare ve açıklanamayan ateş, süt çocukluğu döneminde kilo alımında yetersizlik, kabızlık, okul çocukluğu döneminde işeme ile ilgili bozukluklar, üriner sistem enfeksiyonunu düşündürmelidir. Mesane kontrolü ile ilgili miksiyon şekli yardımcı olabilir. Az veya zayıf projektıl idrar üretral valv veya darlığı gösterir. Dikkatli bir inceleme yapılarak üriner enfeksiyon için

predispoze faktörler araştırılmalıdır. Mesanenin ele gelip gelmediği kontrol edilmeli; ele geliyorsa miksiyon ile ilişkisi belirlenmelidir. Alt ekstremitelerin nörolojik incelemesi, sakral bölgenin inspeksiyonu ve sfinkter tonüsü dikkatlice değerlendirilmelidir. Kan basıncı bakılmalı, dış genital organlar ve üretral orifis incelenmeli, kız çocuklarda labial adezyon, vulvovajinit, erkek çocuklarda fimozis varlığı araştırılmalıdır. Penis anomalileri, üriner sistemin konjenital anomalileri Prune-Belly sendromu ile birlikte görülebilir. Üriner sistemin konjenital anomalileri ile birlikte görülen diğer anomaliler düşük kulak, birden fazla göğüs başı ve infantlarda rektal agenezidir

İdrarın mikroskopik incelemesi

Üriner sistem enfeksiyonu düşünülen hastalardan alınan idrar örneği hemen incelenmelidir. Bekletildiği zaman idrardaki hücresel elemanlar bozulabilir ve kontamine olan bakteriler çoğalabilir. 10 ml idrar 3000 devirde 3-5 dakika santrifüj edilerek süpernatant atılır, bir damla sediment x 40 objektif ile incelenir.

Nitrit testinin pozitif olması, lökosit esteraz pozitifliği, bakteriüri veya idrarda lökosit varlığı idrar yolu enfeksiyonu için ipucu bulgulardır. Her alanda 10 ve daha fazla lökosit görülmesine pyüri denilir. Pyüri ile bakteriüri kombine edildiğinde, üriner sistem enfeksiyonunu belirlemedeki pozitif öngörü değeri % 85 olarak bildirilmektedir (59). Ateş, dehidratasyon, balanit, vulvit, viral enfeksiyonlar sırasında, polio aşısından sonra, renal tüberküloz, akut apandisit, üretra travması ve glomerulonefritlerde pyüri olur, ancak bakteriüri yoktur. Buna steril pyüri denir ve tüm pyürilerin %30'unu oluşturur. Pyürinin olup olmaması üriner sistem enfeksiyonunun varlığını veya yokluğunu göstermez. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu olan hastaların bile %50'sinde pyüri olmayabilir. İdrar sedimentinde lökosit silendirlerinin varlığı da üst üriner sistem enfeksiyonuna işaret eder.

Her alanda 15-20 hareketli basilin görülmesi hastaların %80-95'inde idrar kültüründe 10^5 den fazla koloni mikroorganizma üremesi ile uyumludur ve buna anlamlı bakteriüri denilir. İdrarın mikroskopik

analizinde bakteri saptanmasının spesifisitesi %83, sensitivitesi ise %81 olarak bildirilmektedir (56). İdrarda gram boyama rutin olarak uygulanmamaktadır. Ancak gram boyama ile bakteriüri varlığının tespiti idrar yolu enfeksiyonlarının önemli bir göstergesi olup, spesifisitesi %95, sensitivitesi %93 olarak bildirilmektedir.

Santrifüje edilmiş idrar sedimenti x 40 objektif incelemesinde her sahada 5 veya daha fazla eritrosit bulunması hematüri olarak kabul edilir. Üst veya alt üriner sistem enfeksiyonlarının seyri sırasında %10 oranında hematüri bulunabilir.

Mikroskopik inceleme tanı için yararlı olmakla beraber, kesin tanı koydurucu değildir. Güvenilirliği uygun şartlarda %70 olarak bildirilmektedir (60). Bununla birlikte, üriner sistem enfeksiyonu tedavisinin 3. gününde bakılan idrar mikroskopisi ile tedaviye yanıtın izlenmesinde yardımcı olabilir (2). İdrar analizi ile üriner sistem enfeksiyonu saptanmasında kullanılan tetkiklerin spesifisitesi ve sensitivitesi Çizelge 2.2.'de özetlenmektedir.

Çizelge 2.2. İdrar Analizindeki Testlerin Spesifisite ve Sensitivitesi (56)

Test	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
Lökosit esteraz	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitrit	53 (15-82)	98 (90-100)
Lökosit esteraz ve Nitrit	93 (90-100)	72 (58-91)
Piyüri	73 (32-100)	81 (45-98)
Bakteriüri	81 (16-99)	83 (11-100)

İdrar kültürü

Üriner sistem normalde steril olmasına karşın, bağırsaklar bakterilerle yoğun biçimde kolonize olmuştur. Bakteri içeren idrar katı kültürlerle ekildiğinde her organizma veya organizma kümesi tek bir koloni oluşturduğundan koloni forming unit (CFU) terimi kullanılmaktadır (2).

Düşük koloni sayımları genellikle idrar yapmadan önceki veya sonraki kontaminasyonu gösterir. Kontaminasyon, organizmalar sayı olarak 10^5 CFU/ml den az olduğunda söz konusudur. 10^3 ile 10^4 CFU/ml içeren idrar örneklerini yorumlamak zordur. Bu nedenle en az iki idrar örneği veya bir suprapubik örnek istenmelidir. Mesanenin suprapubik aspirasyonundan elde edilen idrarda az sayıda mikroorganizmanın varlığı tanı için yeterli olabilir.

Üriner enfeksiyon tanısı koymak için geleneksel ölçüt, orta akım idrarından alınan idrar örneğinde mm^3 'de bir bakteri suşundan 10^5 den fazla koloni üremesidir. Asemptomatik hastalarda birbirini izleyen üç idrar kültürde üreme varsa tanı konulmalıdır. Orta akım idrarında da 10^4 / ml den az koloni bulaşmayı düşündürür. Ancak bakteriürisi kesin olan çocuklarda 24 saatlik izlemlerde 1 ml idrardaki koloni sayısının 10^3 – 10^8 arasında değiştiği gösterilmiştir. Suprapubik aspirasyon ile alınan idrar kültüründe tek bir koloninin üremesi bile üriner enfeksiyonu göstermektedir. Mesane kateterizasyonu ile alınan idrar örneğinde 50×10^3 CFU/ml tek cins patojen üremesi üriner sistem enfeksiyonu kabul edilmekle birlikte; 10×10^3 – 50×10^3 CFU/ml arasında üremede de enfeksiyon olabileceği unutulmamalıdır (61,62).

Koloni sayısını etkileyen durumlardan birisi de idrar örneğinin alınma zamanıdır. İdrar akımındaki diürenal çeşitlilik nedeni ile sabah idrarının yoğunluğu en fazladır. Bu nedenle sabah yapılan ilk idrardan alınan kültür örneği daha değerlidir.

İdrar kültürü alma tekniği

Temiz-Orta akım idrarı

Mesane kontrolü gelişmiş çocuklarda uygulanmalıdır. Kızlarda labiumları içerecek şekilde perineal bölge üç defa ve sabunlu su ile önden arkaya steril gazlı bezle yıkanır. Bakterisidal solüsyonların minimal kontaminasyonu dahi idrardaki bakteri üremesini engelleyeceğinden temizlik için kullanılmamalıdır. Daha sonra hasta idrarını yaparken orta idrarı steril kaba alınır. İdrar kültürünün doğru şekilde alınması ve kontaminasyonun engellenmesi için hastanın, ailenin ve hemşirenin bilgilendirilmesi, hekimin iletişimi ve becerileri önemlidir.

Erkek çocuklarda prepişyum sıyrılır ve glans penis dikkatlice yıkanır. Suyu veya sabunlu solüsyona batırılarak temizlenir ve orta idrar steril bir kaba alınır. Erkek çocuklarda teknik daha kolaydır ve kontaminasyon riski daha düşüktür.

İnfantlar, bezleri açıldığında idrar yapma eğilimindedirler; muayene ederken steril bir kabın yanında bulundurulması iyi olur. Bu yöntemle alınan idrar örneklerinde kontaminasyon oranı düşük ve orta akım idrar toplama yöntemine yakındır.

Orta akım idrarı ile alınan idrar örneklerinde kontaminasyon riski 3-12 yaş arası çocuklarda %30 civarındadır (61).

Torba ile idrar alma yöntemi

Bebeklerin perinesi temizlendikten sonra kız ve erkek bebeklere özel steril plastik bir torba üreteral orifisin çevresine yerleştirilir ve yapışkan bir bantla tespit edilir. İdrarın yakınlıktan dolayı fekal flora ile karışması kontaminasyon ile sonuçlanır. Torba ile idrar kültürü alımında kontaminasyon oranı %10 olarak bildirilmektedir (63). İdrar yapılır yapılmaz torba alınır; bu torba uzun süre kalırsa feçes ile kontamine olma olasılığı artar. Bu yöntemle idrar alınırken bulaşma olasılığı doğrudan torbanın kalma süresi ile ilişkilidir. Bu süre 30 dakikayı geçmezse başarı oranı %98'dir. Bebek yarım saat içerisinde idrar yapmaz ise, torbanın değiştirilmesi önerilir.

Kateter ile idrar alma

Bulaşma olasılığını azaltmak için en iyi yol idrar örneğinin mesaneden alınması, yani transüretal kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon yöntemidir. Mesanenin kateterizasyonu sırasında özellikle iyi uyum sağlamayan kız çocuklarında bulaşma riski bulunmaktadır. Ayrıca özellikle yenidoğan ve sünnetsiz erkek çocuklarda üretra mukozasının travmatize edilmesi söz konusu olabilir ve bu durum üretral darlık gelişmesinin nedenlerinden biridir. Bunun yanı sıra bakteri girişine yardımcı olacağı için bir defa kateter uygulanıp hemen çekilmesi %0,2'den az üriner sistem enfeksiyon geliştirme riski taşıırken; kateterin 48 saatten fazla kalması ile bu risk %96'ya çıkar (2). Kateterizasyon ile elde edilen idrar kültürlerinin duyarlılığı %95, özgüllüğü %99 olarak saptanmıştır (56).

Suprapubik aspirasyon

Basit, hızlı ve güvenli olan bu teknik bebeklerde seçilecek yöntemdir. Üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulmasında altın standart olarak kabul edilmesine karşın sık kullanılmamaktadır. Akut piyelonefrit ön tanılı çocuklarda, kan kültürü ve spinal sıvı kültürü ile benzer öneme sahiptir. Kateterizasyon ile karşılaştırıldığında mesaneye bakteri bulaştırma riski minimaldir. Bebek beslendikten sonra, idrar birikerek mesanenin ele gelmesi sağlanır. US eşliğinde mesanede idrar olduğu kanıtlanabilir. Deri alkolle temizlendikten sonra 20 ml'lik şırınga ve 19 No.lu iğne ile simfizis pubisin 2 cm üzerinden dik olarak 2 cm mesaneye girilir. 2-3 ml idrar yeterlidir.

Bu yöntem aseptik koşullara dikkat edildiğinde bebeklerde, özellikle sünnetsiz bebeklerde, ateşli ve APN ihtimali düşük bebeklerde komplikasyon ve bulaşma olmadan idrar örneği almanın en güvenilir yoludur. En sık komplikasyonu %0,2-3,2 oranında görüldüğü belirtilen geçici hematüridir. Bu yöntem ile idrar örneğinin başarılı olarak alınabilmesi oranı %23-90 olarak bildirilmiştir (56). Mesane boş ise idrar alınmama olasılığı vardır.

İdrar Kültürü Alma Tekniklerinin Karşılaştırması

İdrar yolu enfeksiyonu tanısının doğru olarak konulması, özellikle küçük çocukları pahalı ve invaziv girişimlerden koruması açısından önemlidir. 5 yaş altı çocuklarda renal skar gelişme riski yüksek olduğu için kültür sonucu çıkmadan tedaviye başlanmalıdır. Erken tedavi ile renal skar gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir (48). Bütün hastalardan antibakteriyel tedaviye başlanmadan önce iki idrar kültürü alınmalıdır. Suprapubik aspirasyonda ise tek örnek alınması yeterlidir.

İdrar kültür sonuçlarının değerlendirilmesi, kültür alınma yöntemine göre değişmektedir. Laktobasilyus, koagülaz (-) stafilokoklar, korinebakteriyum sıklıkla kontaminasyona neden olan mikroorganizmalardır.

Torba ile idrar alınması durumunda %10 kontaminasyon riski bulunmaktadır (64). Yapılan bir çalışmada, üriner sistem enfeksiyonu olmayan 3 yaş altı çocuklarda, temiz orta akım ile alınan idrar kültüründe %14,7, torba ile alınan idrar kültüründe %26,6 oranında kontaminasyon olduğu saptanmıştır (65). Buna rağmen bu risk titiz bir temizlik ve dikkatli idrar toplama ile azaltılabilir. İdrar kültürü sonucunda kontaminasyon düşünülüyor ise antibakteriyel tedaviye başlanılmalıdır. Torba ile idrar kültürü, 2 yaş altı olgularda %85 olasılıkla yanlış pozitif sonuç vermektedir (56).

Temiz orta akım idrarı ile kültür alınması, tuvalet eğitimi tamamlamış çocuklarda tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntem ile alınan idrar kültürünün kız çocuklarda periüretral, sünnetsiz erkek çocuklarda sünnet derisi altına yerleşmiş mikroorganizmalar ile kontaminasyon riski yüksektir. Kız çocuklarında orta akım idrarı ile alınan idrar kültürlerinde, 3 idrar örneğinde >100.000 cfu/ml mikroorganizma üremesi %95, 2 idrar örneğinde >100.000 cfu/ml mikroorganizma üremesi %90, tek idrar örneğinde >100.000 cfu/ml mikroorganizma üremesi %80 olasılıkla idrar yolu enfeksiyonu tanısını koydurur (66). 50.000-100.000 cfu/ml mikroorganizma üremesi durumunda enfeksiyon şüphelidir, idrar kültürü

tekrarlanmalıdır(66). 10.000-50.000 cfu/ml mikroorganizma üremesi durumunda, semptomlar mevcut ise enfeksiyon şüphelidir ve idrar kültürü tekrarlanmalıdır (66). Asemptomatik olup idrar kültüründe 10.000-50.000 cfu/ml üremesi olan olgular ile <10.000 cfu/ml üremesi olan olgularda idrar yolu enfeksiyonu yoktur (66).

Transüretral kateterizasyon ile idrar kültürü alınması, güvenilir bir tekniktir. Buna karşın alınan idrarın ilk birkaç mililitresi periüretral flora ile kontamine olabilir. Kateterizasyon ile suprapubik aspirasyon karşılaştırıldığında spesifisitesi %99, sensitivitesi %95 olarak saptanmıştır (56). Kateterizasyon ile alınan idrar kültüründe > 100.000 cfu/ml üreme olması %95 olasılıkla üriner sistem enfeksiyonun gösterirken, 10 000-100.000 cfu/ml üreme saptanması muhtemel enfeksiyonu göstermektedir (66).

İdrar kültürü alma tekniği olarak suprapubik aspirasyon altın standart olarak gösterilmektedir (56). Tek bir gram (-) basil üremesi %99 olasılıkla idrar yolu enfeksiyonunu göstermektedir (66). Suprapubik aspirasyon, lokal anestezi kullanıldığında transüretral kateterizasyondan daha invaziv değildir. Direkt olarak mesaneye girildiğinden kontaminasyon riski çok düşüktür.

İdrarın korunması ve laboratuvara transferi:

İdeal olan idrarın alınmasından hemen sonra kültürün ekilmesi ve idrar mikroskopisinin incelenmesidir. İdrarın kendisi iyi bir kültür vasatı olabilme özelliğinden dolayı kontamine organizma hızla çoğalarak yüksek sayılara ulaşabilir. İdrar kültürü elde edildikten sonra, en kısa sürede ekilmeli, aksi halde ekilene kadar +4 °C de saklanmalıdır

Enfekte idrarda düşük bakteri sayısına neden olan faktörler

Üriner enfeksiyonlarda düşük bakteri sayısının birçok nedeni vardır. Genel neden antibiyotiklerle yetersiz tedavidir. Bu, hastanın düşük kompliyansına ve bakterinin antibiyotiğe duyarlı olmayışına bağlı olabilir. Bakterinin mesaneye ulaşmasından kısa bir süre sonra alınan idrar örneğinde veya üriner enfeksiyonun spontan remisyonu sırasında alınan örneklerde 10^5 CFU/ml den daha düşük bakteri sayısı görülebilir. Böyle bir durumda iki örnek alınsa da yeterli olmayabilir. Kontaminasyonda da, organizmalar az sayıda bulunurlar ve genelde iki veya daha fazla organizma türü elde edilir. Örnek, kateterden veya suprapubik mesane aspirasyonundan alınmamış ise, yani kontaminasyonun ekarte edilemediği durumlarda 10^5 CFU/ml den az bakteri sayısı veya iki cins bakteri varlığı kontaminasyona bağlı olabilir.

Asit idrar, dilüe idrar veya çok konsantre idrar gibi durumlarda bakterilerin çoğalma zamanı uzayacağından düşük sayımlar beklenir. Bebeklerin mesaneleri küçük olduğundan sık boşalır ve bu durum infantlarda görülen düşük bakteri sayısını açıklayabilir.

Nonspesifik testler

İdrarda Nitrit testi

Enterobakterilerin (örn. E.Coli) ürettiği nitrat redüktaz enzimi ile nitrat nitrite dönüştürülmektedir. İdrarda nitrit pozitifliğinin idrar yolu enfeksiyonu saptamadaki spesifisitesi %93, sensitivitesi ise %53 olarak bildirilmektedir (56). İdrarın bekletilmesi sonucunda bakteriyel üreme gerçekleşerek yanlış pozitif sonuç verebilir. Nitratın, nitrat redüktaz enzimi ile nitrite indirgenebilmesi için idrarın uzun süre (4 saatten daha uzun) mesanede beklemesi gerekmektedir. Bu nedenle sık idrar yapan küçük çocuklardaki sensitivitesi düşüktür. Sünnetsiz erkek çocuklarda, sünnet derisi altında nitrit üreten bakterilerin yerleşmesi nedeniyle yüksek oranda yanlış pozitiflik verdiği için güvenilirliği düşüktür. Ayrıca makroskopik hematüride yanlış pozitif sonuç vermesine neden olabilir. Nitrattan fakir

beslenme, bakteriler tarafından nitrat redüktaz enzimi üretilmemesi ve idrarın mesanede kısa süre kalması (özellikle küçük çocuklarda) nedeniyle nitratın nitrite indirgenmesi için yeterli sürenin sağlanamadığı durumlarda idrar yolu enfeksiyonu olmasına karşın, idrarda nitrit testi negatif sonuç verebilir. Stokland ve arkadaşları (67) yapmış oldukları çalışmada, kültür pozitif üriner sistem enfeksiyonlu çocukların %55,4'ünde nitrit testi pozitif bulunmuştur.

Lökosit Esteraz Testi

Lökosit esteraz, idrar içindeki beyaz küre hücrelerinin spesifik enzimatik göstergesidir. İdrarda Lökosit esteraz testinin idrar yolu enfeksiyonunu saptamadaki spesifisitesi %78, sensitivitesi %83 olarak bildirilmektedir (56). İdrarda lökosit esteraz testi, nitrit testi ve idrar mikroskopisinde bakteriüri ile kombine edildiğinde, idrar yolu enfeksiyonunu göstermedeki spesifisitesi %99,8, sensitivitesi %70 olarak saptanmıştır (56).

C-reaktif protein (CRP)

CRP enfeksiyona karşı oluşan enflamatuvar cevabın ölçülmesinde kullanılan önemli bir laboratuvar parametresidir. Sepsis değerlendirmesinde ve sepsiste düzelmenin izlenmesinde başarı ile kullanılmaktadır. Hatheril ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, ortalama CRP serum düzeyi, septik şokta 101 mg/L, lokalize bakteriyel enfeksiyonlarda 20 mg/L, bakteriyel menenjitte 110,5 mg/L, viral enfeksiyonlarda 12 mg/L, sağlam kontrol grubunda ise 8 mg/L olarak saptanmıştır (68).

CRP akut piyelonefrit tanısının geleneksel tanı yöntemleri arasında bulunan laboratuvar parametrelerinden biridir. Alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir (69). Benador ve arkadaşlarının (8) yapmış oldukları çalışmada, DMSA ile akut piyelonefrit tanısı kanıtlanan çocuklarda serum CRP düzeyi $120,8 \pm 8,9$ mg/L olarak bulunurken, alt üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda

bu düzey $30,3 \pm 7,6$ mg/L olarak saptanmıştır ($p < 0,0001$). Pecile ve arkadaşlarının (9) yapmış oldukları çalışmada, ortalama CRP düzeyi, akut piyelonefritli çocuklarda $106 \pm 68,8$ mg/L, alt üriner sistemli çocuklarda ise $36,4 \pm 26$ mg/L olarak bulunmuştur ($p < 0,0001$). Buna karşın Gervaix ve arkadaşlarının (10) yapmış oldukları çalışmada, CRP'nin renal tutulumu belirlemedeki pozitif öngörü değeri değişik cut-off değerleri için (0-20 mg/L veya >80 mg/L gibi) %40-83 arasında bulunmuştur. Smolkin ve arkadaşlarının (11) yapmış oldukları çalışmada, CRP'nin akut piyelonefriti belirlemedeki spesifitesi %18,5 iken, sensitivitesi %100 olarak saptanmıştır. Prat ve arkadaşlarının (12) yapmış oldukları çalışmada, bu oranlar sırasıyla, %92,3 ve %34,4 olarak bildirilmiştir. Hellerstein ve arkadaşları (70), serum CRP düzeyinin alt ve üst üriner sistem enfeksiyonunu ayırtetmede güvenilir bir yöntem olmadığını bildirmişlerdir.

Beyaz Küre Sayımı

Bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında, beyaz küre sayımı ve periferik yayma değerlendirmesi sıklıkla başvuru laboratuvar tetkiklerindendir. Aynı şekilde alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında da sıklıkla kullanılmakla beraber, tanısal değeri kısıtlıdır. Prat ve arkadaşlarının (12) yapmış oldukları çalışmada klinik olarak akut piyelonefrit tanısı konulan, ancak renal hasarı olmayan çocuklarda ortalama beyaz küre değeri $18000 / \text{mm}^3$, renal hasarı olan çocuklarda $21000 / \text{mm}^3$, alt üriner sistem enfeksiyonu olan grupta $12100 / \text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Smolkin ve arkadaşları (11) yapmış oldukları çalışmada, alt üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda ortalama beyaz küre değeri $14600 / \text{mm}^3$, akut piyelonefritli çocuklarda $15910 / \text{mm}^3$ ($P=0,34$) olarak bulunmuştur. Gervaix ve arkadaşları (10) ile Pecile ve arkadaşlarının (9) yapmış oldukları çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Buna karşılık Benador ve arkadaşlarının (8) yapmış oldukları çalışmada alt üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda ortalama beyaz küre değeri $10939 \pm 834 / \text{mm}^3$, akut piyelonefritli çocuklarda $17429 \pm 994 / \text{mm}^3$ ($p=0,0001$) olarak bildirilmiştir.

Diğer nonspesifik testler

Beta 2-mikroglobulin artışı, özellikle üst üriner sistem enfeksiyonunda gösterilmiş olup aynı zamanda laktat dehidrogenaz izomerleri ve diğer enzimlerde de artış ortaya konulmuştur (71). Fasth ve arkadaşları üst üriner sistem enfeksiyonlarında Tamm-Horsfall proteinine karşı antikor titresinde artış saptamışlar; ancak bu artışı sistitte de bulmuşlardır (72).

Enfeksiyon yerleşim yerini belirlemek için üriner sistem enfeksiyon olan hastaların idrar sedimentlerinde immunfloresan mikroskopa antikor kaplı bakteri aranması da başlangıçta duyarlılığı yüksek bir test olarak kabul edilmiştir. Ayrıca hastaların idrar sedimentinde saptanan antikor kaplı bakterilerle hastanın serum antikor titresi ile uyumlu olduğu, fakat serum antikor titresinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ancak yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik nedeni ile alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarının birbirinden ayrımında yeterli olmamaktadır (25).

Üst üriner sistem enfeksiyonu tanımlamasında özellikle bebeklerde ve çocuklarda idrar toplam LDH aktivitesi ve daha hassas olarak LDH izoenzim-5 aktivitesinin bakılmasının antikor kaplı bakteri tekniğinden daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (25). Lorentz ve arkadaşları (25) yapmış oldukları çalışmada, 15 akut piyelonefritli çocuğun 14'ünde idrarda LDH izoenzim aktivitesinin pozitif olduğunu bildirmişlerdir. İdrarın yüksek konsantrasyon yeteneğinin de üst üriner sistem enfeksiyonunda azaldığı bilinmektedir. Ancak hem LDH hem de idrar konsantrasyon kapasitesinin ölçülmesi enfeksiyonun duyarlılığını saptamada düşük testler olarak kabul edilmektedir (2).

Görüntüleme Yöntemleri

Üriner sistem enfeksiyonlarında radyolojik incelemelerin amacı, altta yatan ürolojik anomalilerin saptanması, akut piyelonefrit tanısının desteklenmesi ve fark edilmeden geçirilen idrar yolu enfeksiyonları sonrasında renal hasarlanmanın tespit edilmesidir. Olguların % 40-50'sinde radyolojik olarak tespit edilmiş anormallikler mevcuttur (73). Hangi çocukların, hangi yöntemle ve ne zaman tetkik edilmesi gerektiği halen görüş birliğine varılmamış bir konudur.

1. Enfeksiyonu olan tüm yenidoğanlar,
2. Beş yaş altında ilk enfeksiyonunu geçirmiş tüm erkek çocuklar,
3. Tekrarlayan enfeksiyonu olan tüm çocuklar,
4. Piyelonefritli tüm olgular
5. Fizik muayenede patolojik bulgusu olan (karında kitle, arka orta hat defektleri, hipertansiyon, karında kitle, işeme disfonksiyonu, dış genitoüriner sistem anomalileri) tüm çocukların araştırılması gerekmektedir.

İlk üriner sistem enfeksiyonu ile başvuran çocukların radyolojik görüntüleme sonuçları değişkenlik göstermektedir. Dick ve Feldman'ın 1966-1994 yılları arasındaki 434 yayının metaanalizi şeklindeki bir sistematik gözden geçirme çalışmasında hastaların ilk başvurularında %18-40'ında VUR, %0-4'ünde obstrüktif anomaliler olduğunu göstermişlerdir (74). Başvurularından 1-2 yıl sonra tekrarlanan İVP veya DMSA'larında hastaların %5-15'inde renal skar bulunmuştur.

Sherwood ve Whitaker'in önerisine göre daha önceden üriner sistem enfeksiyonu geçirme öyküsü olmayan olgularda renal ultrasonografi (RUS) ve direk üriner sistem grafisi inceleme için yeterlidir (75). Uygulamasının kolay olması, invaziv olmaması, hasta için az stres taşıması ve radyasyon vermemesi ultrasonografinin avantajlarıdır, güvenilir ve ucuzdur. RUS' un bir diğer avantajı da düzenli aralar ile tekrar edilmesinin mümkün olmasıdır. Dezavantajları ise skar oluşumlarını gözden kaçırabilmektedir. Direk üriner sistem grafisi ise renal büyüklük,

spina bifida okulta, renal kalsifikasyon ve radyoopak taşları ortaya çıkarabilir.

Günümüzde hem kız hem de erkeklerde ilk atak sonrasında üriner sistem enfeksiyonunun araştırılmasında ilk yapılacak radyolojik inceleme RUS'dir.

RUS iki böbreğin olup olmadığını, lokalizasyonunu, renal dokunun büyüklüğünü, parankim kalınlığını, ekojenite derecesini, kortikomedüller ayırımın belirginliğini, renal skarı, tekrarlanırsa yeni skar oluşumunu, pelvis ve üreter dilatasyonunu, üreteroseli, mesane dilatasyonunu, mesane duvarının özelliğini, rezidüel idrarı, taş ve nefrokalsinozis varlığını gösterebilir. Ancak güvenilirliği yapan kişinin tecrübesine göre değişken olabilir. RUS üretrayı göstermez. Obstrüksiyonu, reflüyü, skarları göstermeyebilir. Smellie grubu, genel üriner sistem patolojilerinde RUS'un spesifitesini %83, sensitivitesini %37 olarak rapor etmişlerdir (76). RUS'nin renal skarı göstermede sensitivitesi %42, spesifitesi %96, VUR'u göstermede sensitivitesi %42, spesifitesi %91 olarak bildirilmektedir (74).

Ultrasonografi renal ve pelvik US şeklinde istenmelidir. Pelvik US mesane dolu iken değerlendirilmeli, işeme sonrası mesanedeki rezidü idrar kontrol edilmelidir.

Böbrek boyutlarında büyüme ve parankim ekojenitesinin azalması erken dönem akut piyelonefrit bulgularındandır. Bazı hastalarda böbrek ekojenitesinde diffüz artış olur. Ödem nedeniyle kortikomedüller ayırım net olarak izlenemez. RUS tamamen normal de olabilir. Bjorgvinsson ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada (77) klinik olarak akut piyelonefrit tanısı konulan çocukların %24'ünde RUS'un APN ile uyumlu bulguları saptadığı, DMSA ile akut piyelonefrit tanısı konulan 57 olgunun 22'sinde (%39) RUS'un uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Renal abse ve piyonefrozu dışlamak için görüntüleme yapılacaksa RUS tercih edilmelidir.

İntravenöz piyelografi (İVP)

Üretra hariç idrar yolu hakkında yeterli anatomik ve fonksiyonel bilgi verebilen tek yöntemdir. Başlangıçta direkt grafi çekilmesi, yaşa ve ağırlığa uygun dozda kontrast madde verilmesi, 5, 10, 15, 20'inci dakikalarda, bazen daha geç dönemde seri grafiler çekilmesi gerekir. Nefrogram kalitesi glomerüler filtrasyona bağlıdır. İlk 3-5 dakikada böbrek sınırları, daha sonra pelvikalisiyel sistem, geç filmlerde ise üreterler ve mesane gözlenebilir. Böbrek ve toplayıcı sistem anomalilerinin gösterilmesinde RUS yetersiz kalmaktadır. Bu durumda İVP en sık kullanılan tanı yöntemi olmalıdır (At nalı böbrek, ektopik böbrek, çift toplayıcı sistem, üreter patolojileri, mesane ve üretra malformasyonları gibi). Ayrıca kronik piyelonefrit tanısı bu yöntemle konulabilir. Ancak parankim zedelenmesinin oluşmasında skar dokusunun İVP'de görülebilir duruma gelebilmesi için geçen süre altı ay ile iki yıl arasında değişmektedir. Renal zedelenmenin erken bulgusu iki böbreğin asimetrik olmasıdır. Etkilenen böbrekte büyüme yavaşlamakta, karşı böbrekte kompensatuvar mekanizma ile büyüme hızlanmaktadır. VUR ve parankimal skarı göstermede yetersizdir. Lavocat ve arkadaşları (78), yaş ortalaması 32 ay olan, ilk atak akut piyelonefrit geçiren 74 çocukta, tanıdan 9 ay sonra yapılan DMSA sintigrafisinde %77 oranında skar gelişimi olduğunu saptamışlardır. 74 çocukta 43'üne, tanıdan ortalama 26 ay sonra intravenöz ürografi yapılmış, bunlardan sadece 5'inde skar gelişimi olduğu saptanmıştır. İntravenöz ürografi sonucu normal olan 38 çocuğun 28'inde DMSA'da renal parankimal skar olduğu saptanmıştır.

Enjeksiyon gerektirmesi, uygulamanın ve hazırlığının eziyetli olması, gonadlara radyasyon verilmesi, kontrast madde komplikasyonları gibi riskleri ve görüntü kalitesinin renal fonksiyonlara bağlı olup, özellikle yenidoğan döneminde sorun yaratması, süt çocukluğu döneminde aşırı gastrointestinal gaz varlığı ve perirenal yağ dokusunun azlığı gibi sebeplerle iyi görüntü alınamaması ve skar dokusu böbreğin ön veya arka yüzündeyse gözden kaçma riskinin olması olumsuz yönleridir. Bazı

lkelerde ve merkezlerde (İsveç gibi) uygulamadan hemen tamamen kaldırılmıştır.

Retrograt piyelografi

Renal parankimde dolma defektleri, hidronefroz ve obstrüksiyon incelemelerinde zaman zaman başvurulanan bir metoddur. Genel anestezi altında üreter kateteri retrograt olarak renal pelvise doğru ilerletilir ve kontrast madde verilerek grafler çekilir. Nükleer tıp teknikleri sonrasında çok özel durumlar haricinde uygulama alanı yoktur.

Antegrat piyelografi

Hidronefroz incelemesinde tercih edilen yöntemdir. Lokal veya genel anestezi altında US kontrolünde nefrostomi tüpü sokulur, kontrast madde verilir ve obstrüksiyonun yeri belirlenir.

Miksiyon sistoüretrografi (MSUG)

Özellikle alt üriner sistemi ve reflüyü göstermek için en iyi yöntemdir. 6-10 F kateter üretra yoluyla mesaneye yerleştirilir. İdrar kesesi %20 oranında kontrast madde içeren serum fizyolojik ile hastanın mesane kapasitesine ulaşana kadar, yerçekimine bağlı infüzyon ile doldurulur. Hastadan idrar yapması istenir ve bu sırada çekilen ön-arka ve oblik filmlerle üretranın bütün özellikleri görüntülenebilir.

Bu inceleme üretrayı ve patolojilerini, posterior üretral valvi çok iyi gösterir. Refly ve derecesini gösterir. Bunun dışında nörojenik mesaneyi, mesane divertikln ve çift toplayıcı sistemi göstermede yaralıdır. Kateterizasyondan kaynaklanan enfeksiyon bulaştırma riski bulunmaktadır.

Tuvalet terbiyesinin tamamlanmasıyla işeme sıklığında azalma ve fonksiyonel mesane kapasitesinde artış olmaktadır. Tetkik sırasında mesanenin bir kez doldurulması ve voiding yaptırılması yeterli olmaktadır. Ancak reflü şüphesinin kuvvetle muhtemel olduğu durumlarda mesanenin birkaç kez doldurulup voiding yapılması gerekebilir.

Tetkik sırasında floroskopinin aralıklarla yapılması gonadal ve tüm vücudun aldığı radyasyon miktarını düşüreceği için büyük önem taşımaktadır. Üreterosel ve mesane duvarındaki patolojileri göstermek için erken dolum filmlerinin alınması gerekmektedir. Tetkik sırasında reflü gözlenirse üreterovezikal bileşkenin yeri oblik grafilere gösterilmelidir. Voiding sırasında erkek çocuklarda tüm üretrayı gösterecek şekilde oblik pozisyon verilerek spot grafilere alınmalıdır. Kız çocuklarda ise supin pozisyonda grafilere alınması yeterlidir.

MSUG endikasyonları:

1. Yenidoğanda ilk piyelonefritik enfeksiyonda,
2. Posterior üretral valv olasılığında,
3. Tekrarlayan ve nedeni gösterilemeyen enfeksiyonlarda,
4. Skarlı böbrekte reflü olasılığında,
5. Ailede reflü öyküsü olan enfeksiyonlarda,
6. Ailede reflü öyküsü olan çocuklarda,
7. Megaüreter ve Üreterosel düşünüldüğünde,
8. Veziko-üreteral reflüde,
9. Multikistik böbrek, diğer böbrekte VUR olasılığında

MSUG, enfeksiyon erediye edildikten 3-6 hafta sonra, mesane irritasyonu kaybolduktan sonra yapılmalıdır. Yüksek radyasyon riski nedeniyle mümkün olduğunca az grafi çekilmelidir. Kateter konulmasındaki güçlükler ve yüksek radyasyon riski nedeniyle endikasyonu çok iyi konulmalıdır. MSUG sırasında vücut tarafından adsorbe edilen radyasyon miktarı, 1 yaşında 55 akciğer grafisine, 5 yaşında 76 akciğer grafisine eşittir.

Ürodinami

Ürodinami, alt üriner sistemin işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin genel tanımıdır. Ürodinamik çalışmalarla incelenen alan mesane, mesane boynu ve üretra ile sınırlıdır.

Ürodinamik çalışmalar başlıca iki temel hasta grubunda kullanılır; işeme sorunları olan hastalar ve idrar kaçıran hastalar.

Çocuklarda ürodinami endikasyonları:

1. Nörolojik hastalık şüphesi (spinal disrafizm, serebral palsi),
2. Diüurnal inkontinans,
3. Pubertede tedaviye yanıt vermeyen enürezis noktürna,
4. Persistan işeme zorluğu,
5. Profilaktik antibiyotik tedavisine rağmen tekrarlayan üriner enfeksiyon,
6. MCUG veya sistoskopi sırasında mesanede trabekülasyon ya da sfinkter spazmı görülmesi.

Ürodinamik çalışmalar, üroflovetri, sistometri, üretral basınç profili, sfinkter elektromiyografisi (EMG), basınç akım çalışması ve floroskopi olarak sıralanabilir.

Üroflovetri

Alt üriner sistemin mesane, mesane boynu ve üretra tarafından oluşturulan işeme fonksiyonunun sonucunun değerlendirilmesidir. Üroflovetri sırasında hasta elektronik ölçüm yapabilen cihaza işetilerek idrarın boşaltılmasına kadar geçen zamanı, idrarın akım hızı (tepe ve ortalama) ve işeme süresi ölçülebilir. Akım hızı ml/sn birimi ile ifade edilir, yani bir saniyede kaç mililitre idrar yapıldığı gösterilir. İdrar akımı cihaz tarafından bir grafik şeklinde çizilerek bir işeme eğrisi elde edilir. Üroflovetride iyi akım elde edilmesi hem mesane hem de üretranın normal fonksiyonunun sonucudur. Uygulaması kolaydır ve invaziv olmayan bir tanı aracıdır. Bu nedenle alt üriner sistem fonksiyonu hakkında kabaca fikir edinmek için çok yararlıdır.

Sistometri

Mesanenin dolduruluş sırasında basınçlarının ölçülmesine dayanan bir incelemedir. Dolum hızları genellikle fizyolojik değildir, fakat detrusor işlevleri hakkında yeterli bir fikir vermektedir. Mesaneye biri akım, diğeri basınç ölçmek için kullanılan iki lümenli bir kateter yerleştirilir.

Mesane kateter ile doldurulurken verilen sıvı miktarı "x" eksenine kaydedilir. Aynı grafik üzerinde "y" eksenine basınçlar kaydedilir.

Sistometride mesanenin kapasitesi, çeşitli volümlere basınç olarak verdiği yanıt, kompliyansı, engellenemeyen kontraksiyonları, işeme sırasındaki basınçları kaydedilir. Ayrıca sistometri, sfinkter EMG'si ve floroskopi ile kombine edilerek daha değerli bilgiler edinilebilir. Ürodinamik tetkiklerin floroskopi ile kombine edilmesi videoürodinami olarak tanımlanır.

2.9. RADYOİZOTOPLAR İLE YAPILAN İNCELEMELER

Akut piyelonefrit çocuklarda renal skar oluşmasının en önemli nedenidir. Skar gelişenlerin %10-20'sinde ileri dönemlerde hipertansiyon meydana gelmektedir (5).

Renal parankimal skar oluşumu böbreğin fonksiyonlarını bozabilir. Böbrek fonksiyon kaybına yol açması için skar dokusunun yaygın olmasına gerek yoktur. Skar dokusunun dışında kalan normal böbrek dokusunda da hiperfiltrasyona bağlı fokal glomerüloskleroz gelişimi renal fonksiyon kaybına ve bunun sonucunda da kronik böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliklerinin %10-20'sinin kronik piyelonefrite bağlı olduğu düşünülmektedir (5).

Tc-99m DMSA Sintigrafisi

Teknisyum ile işaretlenmiş Dimerkaptosüksinik asit (Tc-99m DMSA) bir civa bileşiğidir. Renal sirkülasyondan proksimal tübül aracılığı ile alınır, tübüllerde saatlerce kalır. Kortikal defektler renal skar olarak görüntülenirken pelvikalisijel sistem görüntülenemez. DMSA piyelonefritte renal parankimal değişikliğin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmekte ve tanı için primer çalışma olarak kullanılması önerilmektedir.

DMSA ile görüntüleme, böbreklerin sayısı, pozisyonu, büyüklüğü, morfolojisi ve fonksiyonları hakkında bilgi verir. Tc-99m DMSA sintigrafisi

böbrek parankim enfeksiyonunun varlığı ve böbrekteki yaygınlığını saptamak için mükemmel bir yöntemdir. DMSA sintigrafisi yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle diğer incelemelerin doğruluğunu belirlemede referans metod olarak kullanılır. Ayrıca izlem sonrası iyileşmeyi ve/veya böbrekte oluşan kalıcı hasarı değerlendirmede de yararlıdır.

DMSA sintigrafisi her bir böbreğin toplam fonksiyona sağladığı katkı (rölatif fonksiyon) hakkında da bilgi verir.

Normal yenidoğanda tübüler hücre fonksiyonları erişkin düzeyin çok altındadır. Genel kural olarak tübüler fonksiyonlar olgunlaşmadan (3 aydan önce) DMSA sintigrafisinin uygulamasının uygun olmadığı belirtilmektedir.

Dimerkaptosüksinik asit ağır metal zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılan bir ajandır. Plazma proteinlerine %90 bağlanma gösterir. Yaklaşık %8'lik bir kısmı glomerüler filtrasyona uğrar. Verilen aktivitenin %10'u 6. saatte idrar ile atılmaktadır. Birinci saatte verilen dozun %50'si, 24. saatte %70'i böbrekler tarafından tutulmakta, küçük bir kısmı idrara geçmektedir.

Akut Piyelonefritte DMSA Tutulumunun Mekanizması

DMSA sintigrafisi çocuklarda akut piyelonefritin ve böbrek korteksinde skar oluşumunun gösterilmesinde altın standart olarak kabul edilen bir görüntüleme yöntemidir (1,5,6).

Akut piyelonefrit oluşturulan deneysel hayvan modellerinde histopatoloji referans alındığında DMSA %87 duyarlılık, %100 özgüllük sağlamaktadır (79). DMSA bulguları histopatolojik bulgularla %94 uyumlu bulunmuştur (79). Ancak DMSA ile görüntülemenin negatif olduğu vakaların tamamında gross kesitlerde inflamasyon izlenmezken mikroskopik bulgular izlenmiştir (79).

Bakteri inokülasyonunu takiben böbrek parankiminde granülositlerin öncülük ettiği akut iltihabi reaksiyon izlenir. İltihabi reaksiyona sekonder küçük lokal ödem alanları gelişir. Ödem etkilediği alanda kan akımını bozar ve iskemiye neden olur. Granülositlerin intravasküler alanda

aggregasyonu da arteriolar ve kapiller düzeyde kan akımını azaltır ve iskekiye katkıda bulunur. Akut enflamasyon alanlarında renin gibi vazokonstriksiyona neden olan maddelerin düzeyinde artış olması iskeminin diğer nedenleri arasındadır. Granülositler tarafından salınan lizozimin ve iskemik dokunun reperfüzyonu sırasında oluşan süperoksidin tübüler hücre üzerinde toksik etkiler gösterdiği ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir. Genel olarak iskeminin önce olduğu, tübüler disfonksiyonun ise daha sonra olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla akut enflamasyonun başlangıcında, erken dönemde DMSA görüntülemesinde korteksde azalmış aktivite akümülyasyonları ortaya çıkmakta ve herhangi bir ciddi doku hasarı olmadan önce akut piyelonefrit tanısını koymak mümkün olmaktadır. DMSA'in böbrek tarafından tutulumu böbrek kan akımı ve böbrek tübüler hücre fonksiyonuna bağlıdır. DMSA tutulumu peritübüler damarlar aracılığı ile proksimal böbrek tübülüslerin düz kısmında (pars rekta) olur. Küçük bir kısmı dışında glomerüler filtrasyona uğramaz, tübüler hücre içine girdikten sonra ekskrete olmaz. Tübüler fonksiyon ve böbrek kan akımı ile iyi uyum gösterir.

Piyelonefritte DMSA Bulguları

Akut piyelonefrit

DMSA incelemesi ile akut piyelonefritte değişik aktivite dağılım paterni izlenebilir. Tipik bulgusu fokal azalmış aktivite tutulum alanlarının varlığıdır. Aktivite kayıp alanları birden fazla sayıda olabilir, böbrek sınırlarını bozmaz ve hacim kaybına neden olmaz.

Lezyonlar çoğunlukla üst ve alt pollerde izlenmekle birlikte, orta kesimlerin tutulması nadir değildir.

Bir diğer akut piyelonefrit sintigrafi bulgusu da büyük görünen bir böbreğin diffuz azalmış aktivite tutulumu göstermesidir.

Kronik piyelonefrit

Skar kortikal incelme, böbrek sınırlarında düzleşme, kama tarzında defekt biçiminde kendini gösterebilir. Sıklıkla etkilenen böbreğin hacmi azalmıştır ve diğer böbrekten küçük gözlenir

Minimal veya belirgin hipoaktivite gösteren, ancak böbrek sınırlarının koruduğu fokal defektlerin çoğunun (%88) tedaviyi takiben 1-2 hafta içinde tam olarak iyileştiği, aktivite tutulumunun tam olarak kaybolduğu, böylelikle böbrek sınırlarını bozan fokal defektlerin büyük çoğunluğunun (%93) ise fibröz içeren geç skar lezyonları olduğu bilinmektedir (6) Böbrekte oluşmuş kalıcı değişikliklerin saptanabilmesi için DMSA görüntülemesinin en az 3, optimal 5 ay, en iyisi 1 yıl sonra yapılması uygundur (80).

Kortikal skar gelişiminin patofizyolojisi henüz tam olarak netleşmemiştir. Akut piyelonefritte gelişen lezyonların doku ölümünü takiben fibröz doku oluşumu ile iyileşmesi en önemli faktör gibi görünmektedir. Skar dokusu gelişme riskini en çok etkileyen faktör ilk enfeksiyon sırasında kortikal tutulumun varlığıdır. Bunu vezikoureteral reflü ve tekrarlayan enfeksiyonlar takip etmektedir.

2.10. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Üriner sistem enfeksiyonunda tedavinin amacı, semptomların ortadan kaldırılması, enfeksiyonun eradikasyonu, enfeksiyonların tekrarının önlenmesi ve renal parankimin korunmasıdır. ÜSE' undan şüphelenildiği zaman olası böbrek zedelenmesini engellemek için gerekli kültürler alındıktan sonra en kısa dönemde antibakteriyel tedaviye geçilmelidir. ÜSE ile başvuran çocukta tedavi yaklaşımını klinik bulgular, enfeksiyonun lokalizasyonu ve hastanın yaşı belirler.

Ateşli ÜSE geçiren küçük çocuklarda 6 ayın altında olan çocukların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi önerilir. Perinefrik abse, akut piyelonefrit, üriner sistem obstrüksiyonu ile komplike olan, toksik

görünümlü, ısrarlı kusma, orta ve ağır dehidratasyonla birlikte idrar yolu enfeksiyonu tablosu olan büyük çocuklar ve tedaviye uyum sorunu olası aile ve çocuklar da semptomları kontrol altına alınıncaya kadar hastaneye yatırılmalıdır.

Özellikle hayatın ilk birkaç ayında İYE kökenli sepsis riskinin yüksek oluşu; klinik ve deneysel çalışmalarda piyelonefritlerde erken ve uygun antibiyotik tedavisi ile renal skar gelişiminin belirgin olarak azaldığının gösterilmesi nedeniyle, küçük çocuklarda erken ve agresif antibiyotik tedavisi verilmesi gereklidir (47,48). Yapılan bir çalışmada, semptomların başlangıcı ile tedavi arasındaki sürenin 48 saati geçmesi durumunda, renal skar gelişme riskinin 1,55 kat arttığı gösterilmiştir (81).

Antibiyotik seçimi bulunulan coğrafi bölgenin üriner patojenlerinin direnç durumu, hastanın son kullandığı antibiyotik, antibakteriyel ajanın yan etkileri, tedavinin ekonomik yükü göz önüne alınarak yapılmalıdır. Trimetoprim, Ampisilin, Amoksisilin direnç oluşumunun yüksek olduğu (son ikisinin patojen üretral kolonizasyonu artırdığı) bilinen ajanlardır (63,82). Hastanın son haftalarda kullandığı antibiyotiği vermekten mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yan etkiler açısından bilinçli seçim yapılmalıdır. Kotrimaksazol ve diğer sülfonamidler kernikterus riskini artırdığından, seftriakson sarılıklı yenidoğanda bilirubini albümine bağlandığı yerinden ayırdığı, safra çamuru ve psödotitiazise sebep olduğu için, kloramfenikol "gray baby" sendromu riskinden dolayı yenidoğana verilmemelidir. Aminoglikozidler oto ve nefrotoksiktir. Nitrofurantoin yenidoğana, GFR 50 ml/dk'nın altında olan çocuklara, kan ve doku konsantrasyonu yetersiz olduğu için sistemik bulguları olanlara verilmemelidir. Ayrıca gastrointestinal yan etkiler, alerjik pulmoner reaksiyon, periferik nöropati, megaloblastik değişiklikler yapabilir. Beş yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Kinolonlar kartilaj destrüksiyonu ve ensefalopati yapabilirler; 15 yaşın altındaki çocuklara kullanılmasından kaçınılmalıdır. Kullanılan antibakteriyel ajanın hangi idrar pH'ında etkili olduğunu bilerek ek önerilerde bulunmak da tedaviyi destekler. Nalidiksik asit, nitrofurantoin, aminoglikozidler, kinolonlar alkali pH'da etkilidirler.

Hastaneye yatırılması gerekenlerde gram (+) ve gram (-) bakterilere ortak etkili parenteral antibiyotik başlanması gereklidir. 3.kuşak sefalosporinler veya bunların aminoglikozidler ile kombinasyonu uygun olabilir. 75 mg/kg /gün, 12-24 saatte bir, İV/İM seftriakson, 150 mg/kg/gün, 6-8 saatte bir, İV/İM sefotaksim, 150 mg/kg/gün, 6-8 saatte bir, İV/İM seftazidim'den birisi komplike idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde önerilmektedir (83). Klinik cevaba ve idrar kültür antibiyogramı sonucuna göre tedavi yeniden düzenlenebilir. İdame sıvısının 1,5 katı olacak şekilde parenteral hidrasyon sağlanmalıdır. 48-72 saat sonunda kültür sonucu ile birlikte idrar mikroskopisi (canlı bakteri ve piyüri açısından) ile hasta değerlendirilmelidir. İV antibiyotik tedavisi klinik düzeldikten ve ateşsiz 24-36 saat geçtikten sonra, ağızdan alımı da uygunsa oral antibiyotiğe değiştirilerek ayaktan takibe alınabilir. Antibiyotik tedavi süresi tartışmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisinin önerisine göre üriner sistem enfeksiyonu olan bütün çocuklar 7-14 gün antibakteriyel tedavi almalıdır (56). Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında tedavi 7-10 gün ile kısıtlanabilirken, toksik görünümlü çocuklarda tedavinin 14 güne uzatılması önerilmektedir (56). Yenidoğanlarda ve ağır piyelonefritli olgularda 21 güne uzatılabilir. Antibakteriyel tedavinin veriliş yolu da tartışmalıdır. Benador ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada (84) akut piyelonefritli çocuklarda 3 günlük İV tedavi ile 10 günlük İV tedaviyi karşılaştırmıştır. Her iki grupta da antibakteriyel tedavi parenteral tedaviden sonra oral olarak 14 güne tamamlanmıştır. Çalışma sonucunda 3 gün İV tedavi alan grupta %36, 10 gün İV tedavi alan grupta %33 renal skar geliştiği görülmüştür. Hoberman ve arkadaşları (85) 1 – 24 ay arası üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda oral tedavi ile 3 gün İV tedaviyi takiben 11 gün oral tedaviyi karşılaştırdıklarında etkilerinin eşit olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın Levchenko ve arkadaşları (86), akut piyelonefritli çocuklarda 3 ve 7 günlük İV tedavinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada, 7 günlük İV tedavi alan gruptaki çocukların %21'inde, 3 günlük İV tedavi alan gruptaki çocukların %38'inde renal skar geliştiğini bildirmişlerdir.

Ayaktan takip edilecek hastalarda komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonunda, sistemik bulguları olmayan hastalarda oral tedavi tercih edilebilir. Amoksisilin klavulonat (50 mg/kg/gün, 12 saatte bir), oral sefalosporinler (sefalekssin 25-50 mg/kg/gün, 6-8 saatte bir, sefiksim 8 mg/kg/gün, 12 saatte bir, sefaklor 30-50 mg/kg/gün, 8 saatte bir), trimetoprim/sülfometaksazol (6-12 / 30-60 mg/kg/gün, 12 saatte bir) oral yoldan verilerek hastalar ayaktan takip edilebilir (83). Kliniğe yansıyan iyileşme 2-3 gün içerisinde ateşin düşmesi, genel durumun düzelmesidir. İdrar mikroskopisi düzelmediyse, semptomlar devam ediyorsa, bakteriyel direnç ya da üriner sistem anomalisi söz konusudur; hasta yeniden değerlendirilmelidir.

İYE tedavisi destekleyici ve genel koruyucu önlemleri de içermelidir.

Bunlar:

1. Düzenli ve bol sıvı alımı: Dehidratasyon varsa düzeltilir, oral veya gerekirse İV sıvı verilir.
2. Düzenli işeme ve mesaneyi boşaltma alışkanlığının kazandırılması: Gün boyu 3-4 saatte bir, yemekten ve yatmadan önce işeme; mesanenin tam boşaltılmasını takiben 5 dakika sonra ikinci işeme önerilebilir (çift miksiyon). Bu şartlar okul içinde sağlanmalıdır.
3. Konstipasyonun önlenmesi, enkoprezisin tedavisi.
4. Vulvovajinitin tedavi edilmesi.
5. Oksiyüriozisin tedavi edilmesi.
6. Banyoda iritan (renkli, kokulu) sabunların kullanılmaması, oturarak değil duş şeklinde banyo yapılması, deniz ve havuza girmekten kaçınılması.
7. Dar iç çamaşırı ve pantolonlardan kaçınılması gibidir.

İşeme disfonksiyonu varsa mutlaka düzeltilmelidir. Nonnörojenik işeme anormallikleri öğrenilmiş davranışlar olduğunda mesanenin yeniden eğitimi gereklidir. Normal ve düzenli bir işeme paterni geliştirilerek mesanenin aşırı doluşu engellenir. İşeme eğitiminin dışında antikolinergik ajanlar, çizgili kas relaksanları, temiz aralıklı kateterizasyon diğer tedavi

seçenekleridir. İşeme disfonksiyonu olan çocukların büyük bir kısmında konstipasyon da bulunmaktadır. Konstipasyon tekrarlayan İYE'na neden olduğu için tedavi edilmelidir.

İşeme disfonksiyonu olan bazı olgularda ilaçla tedavi gereksinimi vardır. Oksibtin klorid antikolinerjik etkili bir düz kas gevşetici olup, spontan mesane kontraksiyonlarını azalttığı için özellikle "unstable mesane" olan çocuklarda faydalıdır.

Ayrıca aile danışmanlığı ve psikoterapinin tedavinin başarılı olması için gerekli olduğu unutulmamalıdır. Nadiren cerrahi düzeltme gerekli olabilir.

Aseptomatik bakteriride tedavi

Genellikle okul ağı kız çocuklarında görülen aseptomatik bakteriüri yaklaşım ve prognoz yönünden tartışmalı bir durumdur. Geniş kapsamlı izlem çalışmasında aseptomatik bakteriürinin 2-5 yıl içinde tedavi edilmezse de %40-50 oranında kültür negatif hale geleceği rapor edilmiştir (73). Kısa süreli tedavi, ya da uzun dönem profilaksi altındaki çocuklarda %30'a varan yüksek oranda semptomatik piyelonefrit geliştiği bildirilmiştir (83). Bu zıt durumun olası açıklaması aseptomatik bakteririli çocukların büyük çoğunluğunda virulans faktörleri içermeyen tiplendirme dışı E. Coli suşlarının etken olduğu; verilen tedavilerle intestinal agresif patojenlerin aşırı çoğalmasına ve çocuklarda semptomatik hastalığa yol açıldığı şeklinde-dir (16,73,83). Altta yatan bir üriner sistem anomalisi veya renal skar yoksa böbrek fonksiyonları bozulmaz. Yeni renal skar oluşumu beklenen bir durum olmamakla beraber var olan renal skarda ilerleme olabilir (87).

VUR tedavisi

Renal parankimal skar, reflü nefropatisi, hipertansiyon ve son dönem böbrek hastalığına gidiş yönünden VUR ve tekrarlayan İYE olan hastalar yüksek risk taşır (62,88). Hafif derecede VUR yaşla birlikte düzelme gösterir. Bir çalışmada 5 yıllık izlem sonunda 1-2 derece

reflünün %80, 3. derece reflünün % 46 oranında kaybolduğu rapor edilmiştir (83,88) "International reflux study ve Birmingham reflux study" çalışmalarında 3 ve 4. derece reflüsü olan hastaların 5 yıllık izlemi sonunda rekürren enfeksiyon, eski skarda ilerleme ve yeni skar oluşumu açısından cerrahi ve medikal yaklaşımlar arasında fark olmadığı gösterilmiştir (83). VUR varlığında hasta profilaktik antibiyotik rejimine alınmalı, ilk üç ay her ay, eğer enfeksiyon tekrarlamazsa sonra 2-3 ayda bir görülüp İYE tekrarı açısından izlenmelidir. Profilaktik antibiyotik tedavisi hastaya göre 6-24 ay sürebilir. Yılda bir radyonüklid sintigram ile VUR; US ile böbreğin yaşa uygun büyümesi ve yeni renal skar gelişip gelişmediği izlenmelidir. En az bir yıl yeni enfeksiyon atakları yoksa, VUR düzeldi ise; ya da hasta 5-6 yaşın üzerinde ve VUR devam ediyor olmasına rağmen yeni skar gelişimi yok ve normal renal büyüme sağlanıyorsa profilaktik antibakteriyel tedavi kesilebilir.

VUR'un cerrahi tedavisi: Amaç renal parankimal hasarı önlemek veya hasarlanmış böbrekteki riski azaltmaktır. Hangi böbreklerin skar riski altında olduğu, hangi yaşta cerrahi tedavinin yapılması gerektiği, cerrahi tedavinin skar gelişimini ne oranda önleyeceği sorulması gereken sorulardır. Ancak genel olarak kabul gören yaklaşım bu tedavinin proteinüri, renal yetmezlik veya hipertansiyon geliştikten sonra yararı olmayacağıdır. İki yaşın üzerinde dirençli ve yüksek dereceli (grade 4-5) reflüsü olan çocuklarda rezolüsyon ve reflünün gerilemesi ihtimali düşük olduğu için cerrahi tedavileri düşünmek gerekir (89).

Cerrahi teknikler: Antireflü ameliyatları tecrübeli ellerde en başarılı yöntem olarak görülmektedir ve morbiditesi çok düşüktür. Cohen ameliyatları en çok kullanılan yöntemdir ve prensip olarak submukozal üreterin uzunluğunu artırmayı amaçlar. Diğer bir yöntem endoskopik olarak intravezikal üreterin arkasına yapılan teflon enjeksiyonudur. Fakat teflonun migrasyonu, granülom oluşumu ve olası karsinojenik etkileri nedeniyle son zamanlarda uygulama alanı azalmış, bunun yerine diğer alternatif maddeler (kollajen gibi) endoskopik enjeksiyon yöntemiyle kullanılmaya başlanmıştır.

Antibakteriyel profilaksi

Düşük doz-uzun dönem antibiyotik profilaksisi renal skar gelişmesini önleyebilir. VUR saptananların, tekrarlayan enfeksiyonları olanların profilaksisi gereklidir. İlk enfeksiyonunda sistemik belirtilerle ciddi enfeksiyon atağı geçirmiş olanlarda, yaşı küçük olan çocuklarda, tedaviyi takiben radyografik ayrıntılı incelemeler sonuçlanana kadar da profilaksi verilebilir. Smellie uzun süreli profilaksi ile rekürrensini önemli derecede önlenemediğini göstermiştir (90). Ayrıca profilaksiden sonra tekrarlayan enfeksiyon oranı da yalnız tedavi verilerek izlenenlerden daha düşüktür. Profilaksi için nitrofurantoin (1-2 mg/kg/gün, tek doz, gece yatarken), trimetoprim-sülfometaksazol (3 mg/kg/gün, tek doz, gece yatarken) verilmesi sıklıkla tercih edilen yaklaşımdır (62,91,92). Barsak florasına etkisi minimal olduğundan özellikle 5 yaş üzeri çocuklarda ilk tercih edilen nitrofurantoinin, hepatik ve pulmoner toksisite riski vardır. Nitrofurantoin üriner sistemden hızla atılır ve 8-12 saat içinde antibakteriyel aktivitesi kalmaz. Dolayısıyla ilaç alımındaki 1-2 günlük aksamalarda reenfeksiyon riski artar. Trimetoprim-sülfometaksazol daha yavaş ekskrete edilir (1). Sülfamida grubu ilaçların 6 haftadan küçük çocuklarda kullanımı güvenli olmadığından, profilakside sefalekssin (10 mg/kg/gün, tek doz) gibi birinci kuşak oral sefalosporinler veya ampicilin kullanılabilir (60,62). Profilaksi sırasında ortaya çıkan enfeksiyon büyük olasılıkla ilacın uygun kullanılmamasından (doz düşük veya hiç kullanmama) ve destekleyici önlemlere dikkat edilmemesinden kaynaklanır. İleri derecede reflü olgularda da yetersiz kalabilir. Nitrofurantoin kullanımında Klebsiella, trimetoprim-sülfometaksazol kullanımında Enterobakter ve Stafilokokkus epidermidis ile araya giren enfeksiyonun sık olduğu bildirilmiştir (1). Hasta ve ailesine ısrarla düzenli kullanımın önemi anlatılmalıdır. Nitrofurantoin GFR'si düşük olan çocuklara verilmez. TMP-SMX yan etkileri (trombositopeni, makrositik anemi, ürtiker ve Stevens Johnson sendromu) unutulmamalıdır.

Profilaksi süresi konusunda değişik uygulamalar önerilmektedir

1. İlk enfeksiyondan sonra rekürrens oluşmuşsa; 2-4 ay profilaksi, kesilmesinden sonra kısa sürede tekrarlar ise; 6-12 ay profilaksi vermek gerekebilir (2).
2. Elo grubunun önerisi; 1 yılda 3 enfeksiyon olmuşsa üçüncüden sonra profilaksi yapılmasıdır. Süre 2-3'üncü enfeksiyonlar arasındaki süreye göre değişir: 3 haftadan az ise 1 yıl, 3 hafta-3 ay arası ise 3 ay profilaksi yapılır. 3 aydan uzun ise profilaksiye gerek yoktur. Bu protokolda hastalar 2-3 ayda bir kontrol edilir. İleri derecede reflüsü olmayan, 4-5 yıllık izlemde skar gelişmemiş olan hastaların 5 yıldan sonra, yılda bir kontrolü yeterlidir.
3. Akut enfeksiyonu takiben VUR'sü sebat eden hastalarda minimum 6 ay profilaksi yapılmalıdır.
4. Skar oluşmuş bir böbrekte profilaksinin süresi kesin bilinmemektedir.
5. Profilaksinin sonlandırılması: Hastada en az 1 yıl enfeksiyonsuz süre sağlandı ise, VUR saptanan hastalarda 1 yıllık profilaksiyi takiben VUR düzeldi ise ya da VUR sebat ettiği halde böbrekleri normal ve 1 yıl enfeksiyonsuz kaldı ise profilaksi kesilebilir.

2.11. PROKALSİTONİN

Prokalsitonin (PCT) 13 kilodalton ağırlığında, 116 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Normal koşullarda tiroid bezinde C hücrelerinde üretilir ve özgül bir proteaz ile kalsitonine döner. Kalsitoninin 10 dakikalık kısa ömrüne karşılık prokalsitoninin 25-30 saat gibi uzun bir yarı ömrü vardır. Prokalsitonin sağlıklı insanda ölçülemeyecek düzeydedir ($< 0,1$ ng/ml) Prokalsitonin düzeyi, yaşla ve cinsiyetle değişmemektedir (93). Ağır bakteriyel, fungal ya da paraziter enfeksiyonların seyrinde prokalsitonin düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilir ve tiroid dışı dokular

tarafından da üretilir (94). Prokalsitonin düzeyleri enfeksiyon dışı durumlarda da artabilir. Ağır yanık veya travma nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda prokalsitonin düzeyleri sepsisteki serum prokalsitonin düzeyleri ile hemen hemen aynı (0-120 ng/ml) bulunmuştur(95). Benzer şekilde kanserler, akut veya kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları, akut pankreatit, böbrek yetmezliği, benign karaciğer hastalıkları ve yeni doğanın fulminan meningokosemisinde de prokalsitonin düzeyleri yükselir (95). Multipl travma, büyük cerrahi girişimler, kardiyopulmoner bypass cerrahisi sonrası, tiroid bezinin C hücreli ve akciğerin küçük hücreli karsinomlarında herhangi bir ciddi enfeksiyon bulgusu olmadan prokalsitonin düzeyi yüksek bulunabilir. Tüm bu bilgilere rağmen prokalsitoninin yapım yeri kesinleşmiş değildir. İnsan lökositlerinde prokalsitonin benzeri aktivite gözlemlenmiştir. Sepsisli hastalarda prokalsitonin üretim yerinin büyük olasılıkla karaciğer olduğu düşünülmektedir (95). Total tiroidektomi yapılmış bireylerin bile ağır enfeksiyon durumunda yüksek miktarda PCT üretebilecekleri gösterilmiş olduğundan, nöroendokrin hücreler veya akciğerin PCT sentez yeri, yerlerinden biri olabileceği düşünülmektedir. Bronşial epiteldeki nöroendokrin hücrelerin prokalsitonin kaynağı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (96)

İlk olarak 1992 yılında yanıklı hastalarda PCT düzeyleri ile enfeksiyon arasında bir klinik ilişki olduğu gösterilmiş (97) ve yapılan çalışmalar sonrasında PCT sepsis tanısında yeni bir belirleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır (68,98,99,100,101). Prokalsitoninin sepsis tanısındaki en önemli avantajı yarı ömrünün tümör nekrozis faktör ve interlökin-6 gibi mediatörlerden uzun olmasıdır (102). Az miktarda kan ile çalışılabilmesi ve kısa sürede sonuç elde edilebilir olması nedeniyle erişkin ve çocukluk çağında sistemik bakteriyel enfeksiyonları, viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve graft reddi gibi ateş ile seyredebilecek diğer durumlardan ayırt etmede umut veren bir laboratuvar yöntemi olduğu düşünülmektedir.

Ciddi viral enfeksiyonlar veya enfeksiyöz olmayan inflamatuvar reaksiyonlarda serum PCT düzeylerinde artış olmaz veya hafif artışlar gözlenir. 79 çocuğun alındığı prospektif bir çalışmada serum prokalsitonin düzeyleri ağır bakteriyel enfeksiyonu olan olgularda 6-53 ng/ml arasında ölçülürken; enfeksiyonu olmayanlarda 0,1 ng/ml' nin altında ölçülmüştür. Lokal enfeksiyonu veya kolonizasyonu olanlarda ise, prokalsitonin düzeyi 0,1-1,5 ng/ml arasında saptanmıştır. Prokalsitoninin enfeksiyonun başlangıcında arttığı ve bu artışın enfeksiyonun şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (95).

Sepsis patogenezi ile ilgili son gelişmeler enfeksiyonun yanı sıra, pankreatit, ağır travma ve yanıkların da aşırı bir inflamatuvar reaksiyonu başlatabileceğini, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ve multipl organ yetmezliği sendromuna (MODS) neden olabileceğini göstermiştir (103). Sistemik inflamasyonda gözlenen hipotermi veya hipertermi, lökositoz ve taşikardi gibi bulgular sepsis için duyarlı ve özgül değildir. Üstelik bu kriterler sepsisin prognozunu, inflamasyonun şiddetini göstermede yetersiz kalırlar. Enfeksiyonun bakteriyolojik göstergeleri altın standart olmakla beraber, negatif kültürler sepsis tanısından uzaklaşmak için yeterli değildir. Pozitif kan kültürleri ise klinik sepsis bulgularıyla eş zamanlı olmayabilir. Sepsis tanısında yaygın olarak kullanılan parametrelerin duyarlılık ve özgüllükleri yetersiz kalabilir ve SIRS etyolojisinin erken belirlenmesinde başka yöntemler gerekebilir. Böylece erken tanı ve daha özgül tedavi sağlanabilir. SIRS'da olası bir göstergenin prokalsitonin olduğu düşünülmektedir (94). Ağır bakteriyel enfeksiyonlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan prokalsitoninin immun savunmada fonksiyonel anlamı olduğu ve lenfositlerde siklo-oksijenaz aktivitesinin baskılanması sonucu araşidonik asit ürünü olan prostaglandin ve tromboksan yapımını engellediği düşünülmektedir (94). Böylece prokalsitonin bu hastalarda immunomodülatör etki gösterebilmektedir. Yüksek prokalsitonin düzeyi inflamasyonun yaygınlığını, büyüklüğünü, genişliğini yani organizmanın genel immunolojik aktivitesini gösterir. Sepsis semptomları olmayan lokal organ tutulumlu bakteriyel

enfeksiyonlarda prokalsitonin düşük düzeylerde, çoğunlukla 5 ng/ml'nin altındadır. Sepsis esnasında prokalsitonin düzeyleri organizmanın azalan veya artan immün cevabını yansıtır. Hastanın klinik durumu ve takibinde yol göstericidir. Yapılan bir çalışmada ağır enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisi ile serum prokalsitonin düzeyleri hızla düşmüştür. Aynı çalışmada kalsitonin düzeylerinin ise normal sınırlarda olduğu belirtilmiştir (95). Bu bulgulara dayanılarak prokalsitoninin ciddi sistemik enfeksiyon veya sepsiste yeni bir parametre olarak düşünülmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır.

De Werra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel pnömonili hastalarda hafif düzeyde yükseldiği; septik şoklu hastalarda ise daha yüksek düzeylerde olduğu rapor edilmiştir (104). Gendrel ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada bakteriyel menenjitli çocuklarda ortalama PCT düzeyini 57,9 ng/ml, viral menenjitli çocuklarda 0,3 ng/ml bulunmuştur (98). Viallon ve arkadaşları da akut bakteriyel menenjitli ve viral menenjitli erişkin hastaların ayırımında serum prokalsitonin düzeyindeki artışın en iyi gösterge olduğunu rapor etmişlerdir (105).

TNF, IL-1, IL-6 gibi sitokinler ciddi enfeksiyon ve sepsis patogeneğinde rol oynarlar (106-108). Sağlıklı gönüllülerde, Escherichia coli endotoksin enjeksiyonu ile yapılan bir çalışmada enjeksiyondan 1-3 saat sonra ateş, miyalji, üşüme gibi sistemik belirtiler gözlenmiştir (109,110). Başlangıçta prokalsitonin düzeyi ölçülemez düzeyde iken, 4 saat sonra artmaya başlamış ve 8-24 saatler arasında 4 ng/ml'nin düzeyinde kalmıştır. TNF ve IL-6 seviyeleri endotoksin enjeksiyonundan 2-3 saat sonra pik yapmış ve 24 saat içinde ölçülemez düzeylere inmiştir (110). Prokalsitonin düzeyindeki artış sitokinlerin pik yapmasından sonra olmaktadır ve serumdaki yüksek değerler 24 saate kadar sürebilmektedir. Bu durum prokalsitoninin yarı ömrünün uzun olması ile açıklanabilir. Sitokinlerin kendileri de PCT yapımını stimüle edebilir. Kanseri hastalarda IL-2 ve TNF infüzyonundan sonra PCT düzeyi artmıştır. Buna karşın Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda

TNF ve IL-6 gibi sitokinler artarken prokalsitonin ölçülemez düzeylerde kalmıştır (94)

Brunkhorst ve arkadaşları (93) iyatrojenik sepsisli bir olguda serum PCT düzeyinin, CRP düzeyinden daha erken yükseldiğini göstermişler ve TNF-alfa ve IL-6 ile karşılaştırıldığında yarı ömrünün uzun olması nedeniyle daha güvenilir bir marker olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada serum PCT düzeyinin bakteriyel kontaminasyondan 2,5 saat sonra ölçülebilecek seviyelere yükseldiği, 13,5. saatte bazal değerinin yaklaşık 3000 katına ulaşarak pik yaptığı ve plazma yarı ömrünün uzun olması nedeniyle serum düzeyinin uzun süre ölçülebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir.

Akut piyelonefrit ve prokalsitonin

Prokalsitoninin akut piyelonefrit tanısında kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma vardır. Smolkin ve arkadaşlarının (11) yapmış olduğu bir çalışmada alt üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda serum PCT düzeyleri ortalama 0,13 ng/ml (0,02-2,15), üst üriner sistem enfeksiyonu olan olgularda serum PCT düzeyleri ortalama 3,41 ng/ml (0,36-12,4) olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada CRP testinin sensitivitesi %100, spesifitesi %18,5 ; PCT sensitivitesi %94,1, spesifitesi %89,7 olarak bulunmuştur. Gervais ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada serum PCT düzeylerinin renal tutulumu göstermedeki pozitif prediktif değeri %87-92, CRP'in %44-83 olduğu belirtilmiştir. Benador ve arkadaşlarının (8) yaptığı bir başka çalışmada ise alt üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklarda serum PCT düzeyleri $0,38 \pm 0,19$ ng/ml iken, piyelonefritli olgularda $5,37 \pm 1,9$ ng/ml olarak saptanmış, renal tutulumun şiddeti ile serum PCT düzeyleri arasında yüksek korelasyon varken; CRP ile sınırdaki korelasyon saptanmıştır. Beyaz küre değerleri ile renal tutulumun şiddeti arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Prat ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada ise prokalsitonin düzeylerinin renal skar oluşumu ile yüksek korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada PCT'in CRP'e göre spesifitesi ve sensitivitesi daha yüksek bulunmuştur. Yakın zamanda

Pecile ve arkadaşları (9) tarafından yapılan, yaşları 1ay ile 13 yaş arasında değişen, ilk atak üriner sistem enfeksiyonu olan 100 çocuğu içeren çalışmada PCT serum düzeyi, alt üriner sistem enfeksiyonu olan grupta $0,44 \pm 0,30$ ng/ml, akut piyelonefriti saptanan grupta $4,48 \pm 5,84$ ng/ml olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, PCT'nin akut piyelonefriti saptamadaki sensitivitesi %83,3, spesifisitesi % 93,6 olarak bulunurken, bu oranlar CRP için sırasıyla %94,4 ve %31,9 olarak bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2002-Haziran 2004 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları birimine ardı sıra başvuran; klinik ve laboratuvar bulguları ile akut piyelonefrit ön tanısı alan 33 hasta çalışmaya alındı. Akut piyelonefrit klinik tanı kriteri olarak ateş (aksiller, $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), karın-böğür ağrısı (kendini ifade edebilen çocuklarda), kusma, lökositoz ($\geq 10.000/\text{mm}^3$), lökosit formülünde sola kayma, CRP yüksekliği, idrar mikroskopisinde piyüri (büyük büyütme ile her sahada 8'in üzerinde lökosit görülmesi) ve canlı bakteri varlığı bulgularının birkaçının bir arada olması kabul edildi. Daha önceden geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olanlar, bir yaşından küçük olanlar, kronik hastalığı veya konjenital üriner sistem anomalisi olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalarda semptomatik idrar yolu enfeksiyonunun, ilk enfeksiyon olup-olmaması tekrar tekrar sorgulandı. Bir yaşın altındaki çocuklar, PCT düzeyinin yaşa ve cinsiyete bağlı olmadığı da bilindiğinden, DMSA'nın uygulama, yorumlama yönünden zor ve tartışmaya açık olması, idrar kültürlerinin suprapubik ve kateterle, acil ve poliklinik koşullarında alınmasında zorluklar olabileceği ve ardı sıra hasta alma kararını bozacağı ve küçük bebeklerde 1 yıllık bir izlemin aile için zor olacağı düşünceleri ile çalışmaya alınmaması prospektif olarak öngörüldü. Hastalar, ebeveynlerine hastalığı hakkında bilgi verilerek izinleri alındıktan ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komite Onayı alındıktan sonra çalışmaya kabul edildi. Başvuruda yapılan DMSA sintigrafisinde renal parankimal tutulumu olan hastalar akut piyelonefrit olarak kabul edildi.

İdrar kültürü örnekleri, tuvalet eğitimini tamamlamış olan çocuklardan orta akım idrarı şeklinde, tuvalet eğitimini tamamlamamış olan çocuklardan üriner kateterizasyon ile alındı. Her örnekten iki idrar kültürü ekildi. İdrar sedimenti ilk başvuruda gören doktor tarafından incelendi. Orta akım idrarı ile alınan idrar örneklerinde $\geq 10^5$ mikroorganizma/ml, kateterizasyon ile alınan idrar örneklerinde $\geq 10^4$ mikroorganizma/ml anlamlı bakteriuri olarak kabul edildi.

Tüm olgulardan başvuru sırasında beyaz küre sayımı, CRP ve PCT çalışılması için serum ve plazma örnekleri alındı. Prokalsitonin için ayrılan serum ve plazma örnekleri – 70 °C de saklandı. Tedaviye başladıktan sonraki 72 saat içerisinde DMSA sintigrafi, renal ve pelvik ultrasonografi yapıldı. Bulgular, bir radyoloji ve iki ayrı nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Kültür alındıktan sonra 75 mg/kg/gün parenteral seftriakson tedavisi başlandı. Üçüncü günde idrar mikroskopisi tekrar değerlendirildi. İdrar kültürü hassasiyetine göre, gerektiğinde tedavi modifiye edildi. Tedavi 14 güne tamamlandıktan sonra kontrol idrar kültürleri alındı. Bakteri eradikasyonu sağlanan olgulara 2 mg/kg/gün trimetoprim – sülfometaksazol ile profilaksi başlandı.

Beyaz küre değerleri LH 750 Beckman Coulter tam kan sayım cihazı kullanılarak saptandı.

CRP değerleri immünoturbidometrik yöntem ile Roche Modular P otoanalizöründe belirlendi. 0,5 mg/dl'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edildi.

Prokalsitonin düzeyi immünoluminometri (ILMA) yöntemi ile çalışıldı. 0,5 ng/ ml'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edildi. Prokalsitonin düzeylerini belirlemek için LUMitest® PCT kiti kullanıldı (B.R.A.H.M.S. Diagnostica GmbH, Hennigsdorf, Berlin, Germany) (bu testle ölçülebilen en düşük PCT konsantrasyonu 0,1 ng/ml' dir). Prokalsitonin düzeyi Gülhane Askeri Tıp Akademisi İmmunoloji laboratuvarında aşağıdaki prosedür izlenerek çalışıldı:

1. Tüm kitler ve hasta serum örnekleri oda ısısında açıldı.

İşaretleyici hazırlandı.

Kit reaktanları ile hasta örnekleri yavaşça karıştırıldı.

Tüm tüpler numaralandırıldı.

Yıkama solüsyonunun 11 ml'si distile su ile 550 ml ye tamamlanarak hazırlandı

Luminometre cihazı çalışır konumda hazırlandı.

Tüm tüpler vortekste karıştırıldı.

2. Standart s1a,b ... s6a,b içerisine 20 mikrolitre PCT konuldu. Aynı şekilde kontrollerin k1a,b ve k2a,b ile hasta örneklerinin içerisine de (p1a,b) 20 mikrolitre PCT konuldu. Bu işlemler için kullanılan mikropipetler her hasta için değiştirildi.
3. Tüm test tüplerinin içerisine 250 mikrolitre işaretleyici eklendi.
4. Karışım haline getirilmiş olan test tüpleri kısa bir zamanda homojen hale getirilmek amacıyla miksere konuldu. Tüm test tüplerinin ağzı sıkıca kapatıldı ve inkübasyon için horizontal rotatre konuldu. Rotatrn hızı 170 – 300 RPM olarak ayarlandı. 1 saat – 1 saat 15 dakika, 18 –25 derece oda sıcaklığında, ışık ile temas etmeden inkübe edildi.
5. Yıkama solusyonundan 1 ml örnek materyale eklendi. Özellikle tp üzerinde kalan fazla miktardaki işaretleyici dışarı alındı. Bu işlem toplam 4 kez tekrarlandı. En son olarak tp, kurutma kağıdı üzerinde ters konuma getirilerek tamamen direne olması sağlandı.
6. Tüm tüpler luminometre cihazı içerisine kullanma prosedürüne uygun olacak bir şekilde yerleştirildi.
7. Luminescence llmesi için 300 mikrolitre lumitest- basiskit reaktanı 1. ve 2. tüpe otomatik enjektör ile eklendi.
8. Serum PCT düzeyleri cihaz tarafından otomatik olarak yazdırıldı.

Hastalara başvurudan sonra 72 saat içerisinde Renal-pelvik Ultrasonografi ve DMSA sintigrafi yapıldı. Tc-99m DMSA 1,5 MBq/kg (minimum 20, maksimum 100 MBq) intravenöz enjeksiyonundan 3-4 saat sonra görüntüler alındı. Toshiba GCA-501 S gama kamera sistemi ve pinhole kolimatör kullanılarak görüntüleme yapıldı. Sağ ve sol posterior, sağ ve sol posterior oblik görüntüler 10 dakikada 256 x 256 matriksde alındı. Renal lezyonun genişliği ve intensitesi, hastaların klinik ve laboratuvar bulgularından haberdar olmayan iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Renal lezyonun genişliğine göre yapılan skorlamada: 0, lezyon yok; 1, lezyonun genişliği yüzey alanının < %5'i; 2, lezyonun genişliği yüzey alanının %5-10'u; 3, lezyonun genişliği yüzey alanının %10-30'u; 4, lezyonun genişliği yüzey alanının >%30'u olarak

belirlendi. Renal lezyonun yoğunluğuna göre yapılan skorlamada: 0, lezyon yok; 1, hafif hipoaktif alan; 2, orta derecede hipoaktif alan; 3, şiddetli hipoaktif alan olarak belirlendi. Renal lezyonun genişliği ve intensite skorlarının toplamı ile DMSA inflamasyon skoru (DMSA-İS) oluşturuldu (8,111). DMSA'da multipl defekt saptanan olguların intensite skorları yüksek intensite olarak kabul edildi. DMSA inflamasyon skoruna göre olgular 4 gruba ayrıldı; grup 1 normal DMSA bulguları olan hastalar, grup 2 DMSA-İS 2-3 olan hastalar, grup 3 DMSA-İS 4-5 olan hastalar, grup 4 DMSA-İS 6-7 olan hastalar tarafından oluşturuldu.

Akut dönemde yapılan DMSA sintigrafide renal tutulumu saptanan olgulara 3. ayda kontrol DMSA yapıldı. Tutulumu devam eden olgulara 6, 12 ve 24. ayda DMSA sintigrafileri yapılması  ng r ld . İşeme disfonksiyonu bulguları gelişen ve/veya enfeksiyonları tekrarlayan olgulara voiding sist reterografi (VCUG) veya videoürodinami yapıldı.

Verilerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. DMSA'nın pozitif ve negatif olmasına göre oluşturulan 2 hasta grubunun beyaz küre, CRP ve PCT değeri ortalamaları ve standart sapmaları Mann-Whitney test kullanılarak karşılaştırıldı. DMSA-İS'na göre oluşturulan 4 grubun beyaz küre, CRP ve PCT değeri ortalamaları ve standart sapmaları Kruskal-Wallis test kullanılarak incelendi. P değeri $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Beyaz küre, CRP ve PCT'nin cut-off değerleri Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri yapılarak oluşturuldu. ROC eğrisi ile belirlenen cut-off değerlerine göre duyarlılık, özgüllük, negatif öngörü değeri (NPV), pozitif öngörü değeri (PPV), accuracy (doğruluk oranı) hesaplandı. İstatiksel analiz SPSS/10.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya ardı sıra başvuran 33 hasta alındı. 31'i kız (%93,9), 2'si erkekti. Yaşları 14 ay ile 10 yaş arasında ($4,44 \pm 2,51$ yıl) değişmekte idi. 6 olgu 2 yaş altındaydı (%18,2). 13 olgu 2-5 yaş arasında (%39,4), 13 olgu 5-10 yaş arasında (%39,4), 1 olgu 10 yaş üzerindeydi (%3). Hastaların yakınmalarının başlama zamanı ile başvuru zamanları arasında 1-10 gün ($2,72 \pm 2,34$ gün) bulunmaktaydı. 25 hasta yakınmalarının başlamasından sonraki ilk 72 saat içerisinde (%75,7), 4 olgu 3-5 gün arasında (%12,1), 3 hasta 5-7 gün arasında başvurdu (%9,1). Bir olgu 7 günden sonra başvurdu.

Çizelge 4 1. 33 Hastanın Başvurudaki Klinik Özellikleri

		n	%
Cinsiyet			
	Erkek	2	6
	Kız	31	94
Yaş			
	14-24 ay	6	18,2
	>2 - < 5 yaş	13	39,4
	≥ 5 - <10 yaş	13	39,4
	≥ 10 yaş	1	3
Ateş (°C)			
	< 38,5	3	9,1
	38,5-38,9	7	21,2
	≥39	23	69,7
Karın Ağrısı			
	Var	15	55,5
	Yok	12	44,5
Yan Ağrısı			
	Var	5	18,5
	Yok	22	81,5
Kusma			
	Var	11	33,3
	Yok	22	66,7
Piyüri			
	Var	30	90,9
	Yok	3	9,1
Bakteriüri			
	Var	30	90,9
	Yok	3	9,1
İdrar Kültürü			
	Steril	8	24,2
	<100 000 CFU	3	9,1
	100.000 CFU	22	66,7
Antibiyotik Kullanımı			
	Var	7	21,2
	Yok	26	78,8

3 hastanın ateşı $< 38,5^{\circ}\text{C}$ (36,5, 36,7, 38°C), 30 hastanın ateşı $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (%90,9) idi. Yakınmalarını ifade edebilen 27 hastanın 15'inde (%45,5) başvuru anında karın ağrısı bulunmaktaydı. 5 hastada (%15,2) böğür ağrısı vardı. 11 hasta kusma yakınması ile başvurdu (%33,3). Hastaların başvuru anındaki klinik özellikleri Çizelge 4.1'de özetlenmiştir.

Olguların başvuru sırasında bakılan idrar mikroskopisinde 3'ünde piyüri yoktu. Bunların 2'sinde idrar kültürü steril, 1'inde anlamlı üreme vardı. 22 hastanın (%66,7) idrar kültüründe anlamlı üreme (>100.000 cfu/ml) saptanırken, 8'inde (%24,2) idrar kültürü steril, 3'ünde (%9,1) idrar kültüründe <100.000 cfu/ml üreme saptandı. İdrar kültürü steril olan 8 hastanın 5'inde başvurudan önce antibiyotik kullanımı vardı. İdrar kültüründe <100.000 cfu/ml üreme olan olguların hiçbirinde antibiyotik kullanımı öyküsü bulunmamaktaydı. İdrar kültüründe üreme olan 25 hastanın 22'sinde (%88) E.coli, 2'sinde (%8) Klebsiella spp, 1'inde (%4) Enterobakterdi.

Hastaların beyaz küre değerleri $6.900-29.100 / \text{mm}^3$ (17.760 ± 4973) arasında değişmekte idi. Bir hastanın beyaz küre değeri $6.900/\text{mm}^3$, 11 hastanın (%33,3) $10-15.000 / \text{mm}^3$ arasında, 21 hastanın (%63,6) beyaz küre değerleri $>15.000/\text{mm}^3$ idi.

Hastaların CRP değerleri $1,5-33,1$ mg/dl ($10,6 \pm 7,8$) arasında idi. Üç hastada (%9) CRP değeri 2 mg/dl ve altındaydı. Olguların 6'sında (%18,2) CRP değeri $2,1-5$ mg/dl, 9'unda (%27,3) $5,1-10$ mg/dl arasındaydı. Olguların 15'inde (%55,5) CRP değeri 10 mg/dl üzerindeydi.

Hastaların PCT değerleri $0,06-5,04$ ng/ml ($1,063 \pm 1,026$) arasında değişmekteydi. PCT değerleri hastaların 13'ünde (%39,3) $0,5$ ng/ml'nin altındaydı. Olguların 7'sinde (%21,2) $0,5-0,99$ ng/ml, 8'inde (%24,2) $1,0-1,99$ ng/ml arasında bulundu. Hastaların 5'inde (%15,3) PCT değeri 2 ng/ml ve üzerindeydi.

Hastaların başvurularından sonraki ilk 72 saat içerisinde yapılan RUS'lerinde 18 hastada (%54,5) patolojik bulgular (nefromegali, parankimal ekojenite artışı, pelvikalisiyel dilatasyon, fokal piyelonefritik

odak, taş oluşumu gibi) saptandı Hastalarımızın RUS bulguları Çizelge 4.2 'de özetlenmektedir.

Çizelge 4.2 Başvurudaki RUS Sonuçları

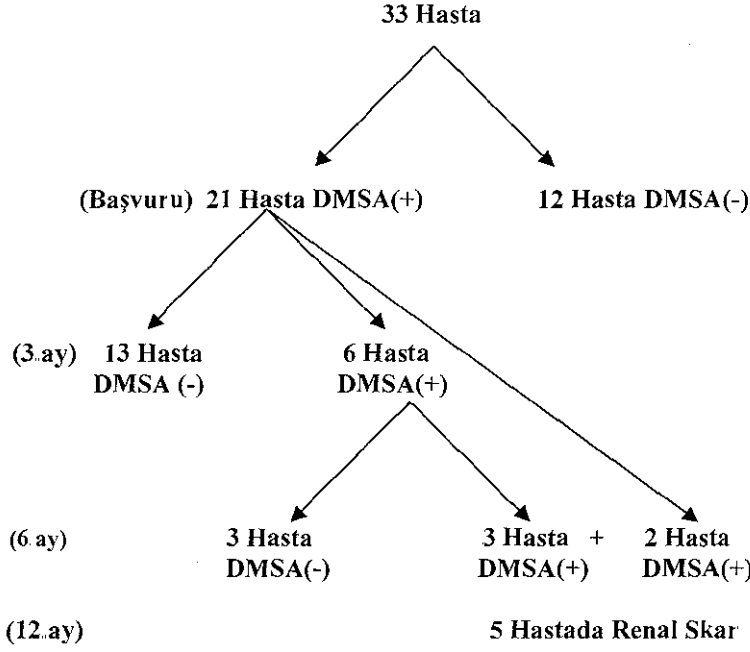
	Renal Ultrasonografi (RUS)	
	n	%
Normal	15	45,5
Nefromegali	7	21,2
Pelvikalisiyel Dilatasyon	5	15,2
Parankimal Ekojenite Artışı	3	9,1
Nefrolitiazis	2	6
Fokal Piyelonefritik Alan	1	3

Olguların başvuru sonrası ilk 72 saat içerisinde yapılan DMSA sintigrafisinde 21 hastada (%64) akut piyelonefrit ile uyumlu tutulum saptandı. Bunların 3'ünde tutulum multipl odaklar şeklinde idi. DMSA'da tutulumu olan 21 hastadan 7'sinde DMSA inflamasyon skoru grup 2, 7'sinde grup 3, 7'sinde grup 4 olarak bulundu.

Akut dönemde DMSA'da tutulumu olan 21 hastanın 19'una 3. ayda kontrol DMSA sintigrafisi yapıldı. Bu 19 hastadan 6'sında tutulum devam ediyordu. Akut dönemde tutulumu olan diğer 2 hastanın DMSA sintigrafileri 6 ayda yapıldı. Bu 2 hastanın 6 ay sintigrafilerinde tutulum devam etmekte idi. 3. ayda tutulum devam eden 6 hastanın 6. ayda yapılan DMSA sintigrafisinde 3'ünde tutulum devam etmekteydi. 6. ayda yapılan DMSA sintigrafisinde toplam 5 hastada (%23,8) renal skar gelişimi mevcuttu (Şekil 4.1.).

Şikayetlerin başlama zamanı ile DMSA sintigrafisi yapılması arasındaki süre 1-12 gün arasında değişmekteydi ($4,27 \pm 2,51$ gün). 17 hastada > 3 gün olup bu hastaların 10'unda (%58,8) DMSA'da tutulum vardı. 16 hastada bu süre 3 gün ve altındaydı. Bu 16 hastanın 11'inde (%68,7) DMSA'da tutulum saptandı. DMSA sintigrafisinde akut piyelonefrit ile uyumlu tutulumu saptanan 21 olgunun şikayetlerinin başlaması ile DMSA yapılması arasında geçen süre 1 – 12 gün ($4,38 \pm 2,85$) arasında idi. DMSA'sı normal olan 12 hastanın şikayetlerinin başlaması ile DMSA yapılması arasında geçen süre 1 – 7 gün arasında değişmekte ($4,08 \pm 1,88$) idi.

Şekil 4 1. 0, 3, 6 ve 12 ayda yapılan DMSA sintigrafisi sonuçlarının şematik özeti



İstatistiksel çalışma sonuçları

Klinik ve laboratuvar verilerinin DMSA ile korelasyonu:

Başvuru sırasında yapılan DMSA sintigrafisinde tutulumu olan 21 hasta ve tutulumu olmayan 12 hastadan oluşturulan iki grubun cinsiyet, yaş, şikayetlerin başlaması ile başvuru arasında geçen süre, ateş, karın ağrısı, böğür ağrısı, kusma gibi klinik ve demografik özellikleri ile başvuru anında bakılan beyaz küre, CRP, PCT değerleri, idrar mikroskopisinde piyüri ve canlı bakteri varlığı, idrar kültürleri ve renal-pelvik USG sonuçları Chi Square test ile karşılaştırıldı. Her iki grubun klinik, demografik ve laboratuvar bulguları ile RUS sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Çizelge 4.3.).

Akut dönemde yapılan DMSA sintigrafisinde tutulum saptanan 21 olgunun yaşları 15 ay – 9 yaş ($4,42 \pm 2,41$ yıl) arasındaydı. DMSA sintigrafisi normal olan 12 olgunun yaşları 14 ay – 10 yaş ($4,41 \pm 2,73$ yıl) arasındaydı. 2 yaş altındaki 6 olgunun 4'ünde (%66,6) DMSA pozitif

saptandı. 2 - 5 yaş arasındaki 13 hastanın 8'inde (%61,5) DMSA bulguları akut piyelonefrit ile uyumlu saptandı. 5 – 10 yaş arasındaki 13 olgunun 9'unda (%69,2) DMSA bulguları pozitifti. 10 yaş ve üzerindeki 1 hastanın DMSA'sı negatifti. Renal skar gelişen 5 hastanın tümü 5 yaş altındaki olgulardı. Ancak iki grup arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,985).

Çizelge 4.3. 33 Hastanın başvuru klinik özellikleri ve DMSA tutulumunun dağılımı

		Tüm Hastalar		DMSA(+) Olan Hastalar		p*
		n	%	n	%	
Cinsiyet						1
	Erkek	2	6	1	50	
	Kız	31	94	20	64,5	
Yaş						1 ¹
	14-24 ay	6	18,2	4	66,7	
	>2 - < 5 yaş	13	39,4	8	61,5	
	≥ 5 - <10 yaş	13	39,4	9	69,2	
	≥ 10 yaş	1	3	0	-	
Ateş (°C)						0,538 ²
	< 38,5	3	9,1	1	33,3	
	38,5-38,9	7	21,2	7	100	
	≥39	23	69,7	13	56,5	
Karın Ağrısı						0,692
	Var	15	55,5	9	60	
	Yok	12	44,5	7	58,3	
Yan Ağrısı						0,328
	Var	5	18,5	2	40	
	Yok	22	81,5	14	63,6	
Kusma						0,703
	Var	11	33,3	8	72,7	
	Yok	22	66,7	13	59	
İdrar Kültürü						0,471
	Steril	8	24,2	5	62,5	
	<100.000 CFU ³	3	9,1	1	33,3	
	100.000 CFU	22	66,7	15	68,1	
Antibiyotik Kullanımı						0,377
	Var	7	21,2	3	42,8	
	Yok	26	78,8	18	69,2	

* : Chi-Square test

¹ : p değeri 5 yaş altı ve üstüne göre hesaplanmıştır.

² : p değeri 38,5 °C altı ve üstüne göre hesaplanmıştır.

³ : tüm idrar kültürleri orta akım idrarı ile alınmıştır.

Ateşi $< 38,5$ °C olan 3 hastanın 1'inde DMSA'da tutulum saptandı. Ateşi $\geq 38,5$ °C olan 30 hastanın 20'sinde (%66,6) DMSA'da tutulum vardı. Ateş yakınması ile başvurup DMSA'da pozitif tutulum saptanan 20 olgunun başvuru öncesindeki ateş yakınmasının süresi $1-10$ gün ($2,28 \pm 1,97$) arasında değişmekte idi. Ateş yakınması ile başvurup DMSA sintigrafi bulguları normal olarak saptanan 10 hastanın başvuru öncesindeki ateş yakınmasının süresi $1-7$ gün arasında ($2,45 \pm 1,8$) değişmekte idi. İki grup arasında ateş süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,755$).

Karın ağrısı yakınması ile başvuran 15 hastanın 9'unda DMSA bulguları akut piyelonefrit ile uyumluydu. DMSA pozitif ve negatif olan iki grup arasında karın ağrısı yakınması yönünden korelasyon saptanmadı ($p=0,692$). Böğür ağrısı yakınması olan 5 hastanın 2'sinde DMSA'da tutulum vardı. DMSA pozitif ve negatif olan iki grup arasında böğür ağrısı yönünden korelasyon saptanmadı ($p=0,328$).

Kusma yakınması ile başvuran 11 hastanın 8'inde DMSA'da tutulum saptandı. DMSA pozitif ve negatif olan iki grup arasında kusma yakınması yönünden istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,703$).

İdrar kültürü steril olan 8 hastanın 5'inde DMSA'da tutulum vardı. Hastaların 7'sinde antibiyotik kullanımı mevcuttu. Bunların 3'ünde DMSA pozitifti. Başvuru anında antibiyotik kullanmayıp idrar kültürü steril olan 2 hastanın DMSA bulguları akut piyelonefrit ile uyumlu saptandı.

Laboratuvar Verilerinin Kantitatif Değerlendirmesi

Olguların başvuru sırasındaki beyaz küre sayımı, CRP değeri ve PCT değeri ile DMSA tutulumunun olup olmamasına göre oluşturulan iki grup nonparametrik testler (Mann Whitney test) kullanılarak karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Çizelge 4.4.)

Çizelge 4 4. Laboratuvar Bulguları ve DMSA Sintigrafi Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Normal DMSA (n:12)	(+) DMSA (n:21)	p*
CRP (mg/dl)	1,5 – 26 (8,69 ± 7,18)	1,7 – 33,1 (11,8 ± 8,17)	0,291
PCT (ng/ml)	0,06 – 1,98 (0,766 ± 0,644)	0,19 – 5,04 (1,232 ± 1,172)	0,228
Beyaz Küre (/mm ³)	6.900 – 29.100 (17.458 ± 6472)	11.900 – 26.300 (17.933 ± 4055)	0,782

* Mann-Whitney testi

DMSA sintigrafisinde tutulumu olan 21 hastanın beyaz küre değerleri 11.900-26.300 / mm³ arasındaydı (17.933 ± 4055 / mm³). DMSA'sı negatif olan 12 hastanın beyaz küre değeri 6.900-29.100 / mm³ arasında bulundu (17.458±6472 /mm³). Beyaz küre sayımı >15.000 / mm³ olan 21 hastanın 14'ünde DMSA'da tutulum vardı. Beyaz küre değeri <15.000 /mm³ olan 12 hastanın 7'sinde DMSA'da tutulum vardı. DMSA tutulumuna göre beyaz küre değerleri istatistiksel fark göstermedi (p=0,782) (Çizelge 4 4.).

DMSA sintigrafisinde tutulumu olan 21 hastanın CRP değeri 1,7-33,1 mg/dl (11,8 ± 8,17) arasında değişmekte idi. DMSA tutulumu olmayan 12 hastanın CRP değeri 1,5-26 mg/dl (8,69 ± 7,18) arasında idi. CRP'si 2 mg/dl altında olan 3 hastadan 1'inde, CRP değeri 2,1-5 mg/dl arasında olan 6 hastanın 4'ünde, CRP 5,1-10 mg/dl arasında olan 9 hastanın 5'inde, CRP 10mg/dl üzerinde olan 15 hastanın 11'inde DMSA'da tutulum saptandı. DMSA tutulumuna göre oluşturulan iki grup arasında CRP değerleri istatistiksel fark göstermedi (p=0,291) (Çizelge 4 4.).

DMSA sintigrafisinde tutulumu olan 21 hastanın PCT değeri 0,19 – 5,04 ng/ml (1,232 ± 1,172 ng/ml) arasında; DMSA'sı negatif olan 12 hastanın PCT değeri 0,06 – 1,98 ng/ml (0,766 ± 0,644) arasında idi. PCT 0,5 ng/ml altında olan 13 hastanın 8'inde (%61,5), PCT değeri 0,5-0,99 ng/ml arasında olan 7 hastanın 3'ünde, PCT 1-1,99 ng/ml olan 8 hastanın 5'inde, PCT değeri 2ng/ml ve üzerinde olan 5 hastanın tümünde DMSA'da tutulum vardı. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,228) (Çizelge 4 4.).

DMSA'da tutulum saptanan 21 olguda DMSA inflamasyon skoruna göre 4 grup oluşturuldu. Bu 4 grubun beyaz küre, CRP ve PCT değerleri istatistiksel olarak nonparametrik test (Kruskal Wallis test) kullanılarak karşılaştırıldı. Dört grup arasında beyaz küre sayımları ile CRP ve PCT değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Çizelge 4.5.)

Çizelge 4.5. Laboratuvar bulguları ile DMSA inflamasyon skoru farklı grupların karşılaştırılması

	Grup 1 n= 12	Grup 2 n=7	Grup 3 n=7	Grup 4 n=7	Total n	%
Beyaz küre (mm ³)						
<10.000	1	0	0	0	1	3.0
10-15.000	4	2	3	2	11	33.3
>15.000	7	5	4	5	21	63.6
Ort ± SD	17458 ± 6472	16842 ± 3610	17685 ± 4166	19185 ± 4524		
CRP (mg/dl)						
<2	2	0	1	0	3	9.1
2.1-5.0	2	1	2	1	6	18.2
5.1-10.0	4	1	3	1	9	27.3
>10.0	4	5	1	5	15	45.4
Ort ± SD	8.69 ± 7.18	13.7 ± 6.31	7.01 ± 6.27	14.6 ± 10.1		
PCI (ng/ml)						
<0.5	5	2	3	3	13	39.3
0.5-0.99	4	2	1	0	7	21.2
1.0-1.99	3	1	3	1	8	24.2
≥2.0	0	2	0	3	5	15.3
Ort ± SD	0.766 ± 0.644	1.08 ± 0.839	0.896 ± 0.711	1.72 ± 1.71		

Beyaz küre değeri 10.000/mm³ altında olan 1 hastanın DMSA inflamasyon skoru grup 1'di. Beyaz küre değeri 10.000-15.000/mm³ arasında olan 11 olgunun 4'ünde DMSA inflamasyon skoru grup 1, 2'sinde grup 2, 3'ünde grup 3, 2'sinde grup 4'tü. Beyaz küre değeri 15.000/mm³ üzerinde olan 21 hastanın 7'sinde DMSA inflamasyon skoru grup 1, 5'inde grup 2, 4'ünde grup 3, 5'inde grup 4'tü. DMSA inflamasyon skoruna göre dört gruba ayrılan olguların ortalama beyaz küre değerleri sırasıyla grup 1'de 17458 ± 6472, grup 2'de 16842 ± 3610, grup 3'te 17685 ± 4166, grup 4'te 19185 ± 4524 olarak saptandı. Dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,800) (Çizelge 4.5.).

CRP değeri <2 mg/dl olan 3 hastanın 2'sinde DMSA inflamasyon skoru grup 1, 1'inde grup 3'tü. CRP değeri 2,1-5 mg/dl arasında olan 6 olgunun 2'sinde DMSA inflamasyon skoru grup 1, 1'inde grup 2, 2'sinde

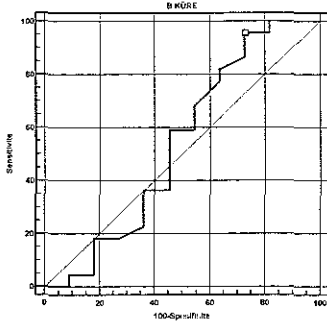
grup 3, 1'inde grup 4'tü. CRP değeri 5,1-10 mg/dl arasında olan 9 olgunun 4'ünde DMSA inflamasyon skoru grup 1, 1'inde grup 2, 3'ünde grup 3, 1'inde grup 4'tü. CRP değeri >10 mg/dl olan 15 hastanın 4'ünde DMSA inflamasyon skoru grup 1, 5'inde grup 2, 1'inde grup 3, 5'inde grup 4'tü. DMSA inflamasyon skoruna göre oluşturulan dört grubun ortalama CRP değerleri sırasıyla, grup 1'de $8,69 \pm 7,18$, grup 2'de $13,7 \pm 6,31$, grup 3'te $7,01 \pm 6,27$, grup 4'te $14,6 \pm 10,1$ olarak bulundu. Bu dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,108$) (Çizelge 4.5.).

PCT değeri <0,5 ng/ml altında olan 13 hastanın 5'inde DMSA inflamasyon skoru grup 1, 2'sinde grup 2, 3'ünde grup 3, 3'ünde grup 4'tü. PCT değeri 0,5-0,99 ng/ml olan 7 olgunun 4'ünde DMSA inflamasyon skoru grup 1, 2'sinde grup 2, 1'inde grup 3'tü. PCT değeri 1-1,99 ng/ml arasında olan 8 hastanın 3'ünde DMSA inflamasyon skoru grup 1, 1'inde grup 2, 3'ünde grup 3, 1'inde grup 4'tü. PCT değeri $\geq$ 2 ng/ml olan 5 hastanın 2'sinde DMSA inflamasyon skoru grup 2, 3'ünde grup 4 olarak bulundu. DMSA inflamasyon skoruna göre oluşturulan dört grubun ortalama PCT değerleri sırasıyla, grup 1'de $0,766 \pm 0,644$, grup 2'de $1,08 \pm 0,839$, grup 3'te $0,896 \pm 0,711$, grup 4'te $1,72 \pm 1,71$ olarak saptandı. Bu dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,482$,) (Çizelge 4.5.).

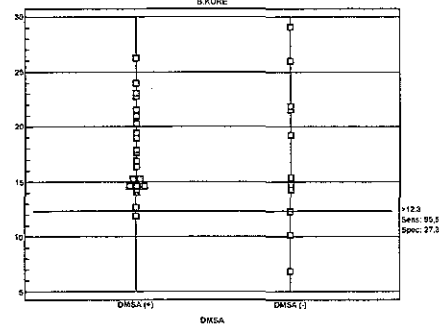
Laboratuvar parametrelerinin özgüllük, duyarlılık, NPV, PPV ve doğruluk oranlarının belirlenmesi

Beyaz küre, CRP ve PCT değerlerinin ideal spesifisite ve sensitivitesinin belirlenebilmesi için uygun olan cut-off değerleri Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri yapılarak saptandı.

Beyaz küre için belirlenen cut-off değeri $12.300 /\text{mm}^3$, sensitivitesi % 95,5, spesifisitesi % 27,3, "area under the ROC curve" değeri 0,535 olarak saptandı. Sonuçlar Çizelge 4.6.'da özetlenmektedir. Beyaz küre için belirlenen ROC eğrisi Şekil 4.2.'de, DMSA pozitif ve negatif hastaların beyaz küre dağılımları Şekil 4.3'te gösterilmektedir.

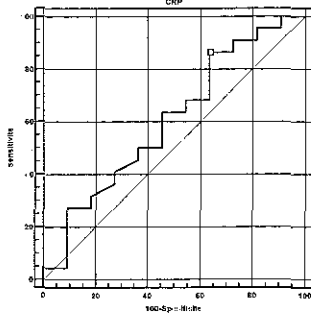


Şekil 4 2. Beyaz Küre ROC eğrisi

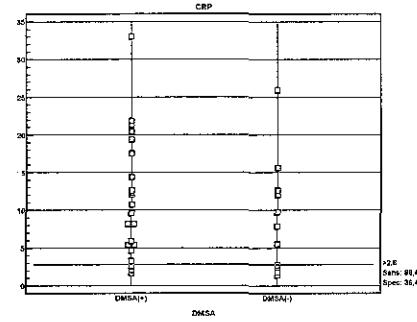


Şekil 4 3. Beyaz küre dağılımı

CRP için belirlenen cut-off değeri 2,8 mg/dl, sensitivitesi % 86,4, spesifitesi % 36,4, "area under the ROC curve" değeri 0,603 olarak saptandı. Sonuçlar Çizelge 4.6 'da özetlenmektedir. CRP için belirlenen ROC eğrisi Şekil 4.4'te, DMSA pozitif ve negatif hastaların CRP dağılımları Şekil 4.5 'de gösterilmektedir

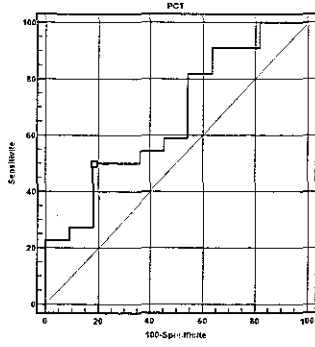


Şekil 4 4 CRP ROC eğrisi

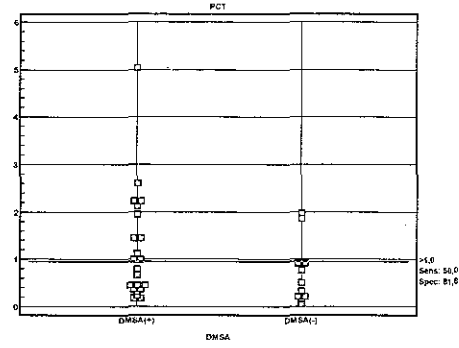


Şekil 4 5 CRP dağılımı

PCT için belirlenen cut-off değeri 0,9605 ng/ml, sensitivitesi % 50, spesifitesi % 81,8, "area under the ROC curve" değeri 0,661 olarak saptandı. Sonuçlar Çizelge 4.6 'da özetlenmektedir. PCT için belirlenen ROC eğrisi Şekil 4.6.'da, DMSA pozitif ve negatif hastaların PCT dağılımları Şekil 4.7.'de gösterilmektedir.



Şekil 4.6 PCT ROC eğrisi



Şekil 4.7. PCT dağılımı

Çizelge 4.6. Beyaz küre, CRP ve PCT için belirlenen cut-off değerleri, sensitivite, spesifisite ve "area under the ROC curve" değerleri.

	Cut-off değeri	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Area under the ROC curve
Beyaz Küre	12300 / mm ³	95,5	27,3	0,535
CRP	2,8 mg/dl	86,4	36,4	0,603
PCI	0,9605 ng/ml	50	81,8	0,661

Beyaz küre cut-off değeri 15.000 /mm³ alındığında da DMSA tutulumunu göstermede istatistiksel anlamlılığı saptanamadı (p=0,716 Chi-Square test). Sensitivitesi %66,7, spesifitesi %41,7, NPV %41,7, PPV %66,7, doğruluk oranı %57,6 olarak saptandı.

CRP ve PCT'in farklı değerleri için duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluk oranı Çizelge 4.7.'de özetlenmektedir

Beyaz küre > 15.000 / mm³, CRP> 10 mg/dl ve PCT> 1 ng/ml olan 6 hastanın hepsinde DMSA'da tutulum mevcuttu. Bu olguların 2'sininin DMSA inflamasyon skoru grup 2, 4'ünde grup 4 bulundu.

Çizelge 4.7. CRP ve PCT'nin sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve Doğruluk oranları (CRP cut-off değerleri 2- 5- 10 mg/dl için, PCT cut-off değerleri 0,5- 1-2 ng/ml için)

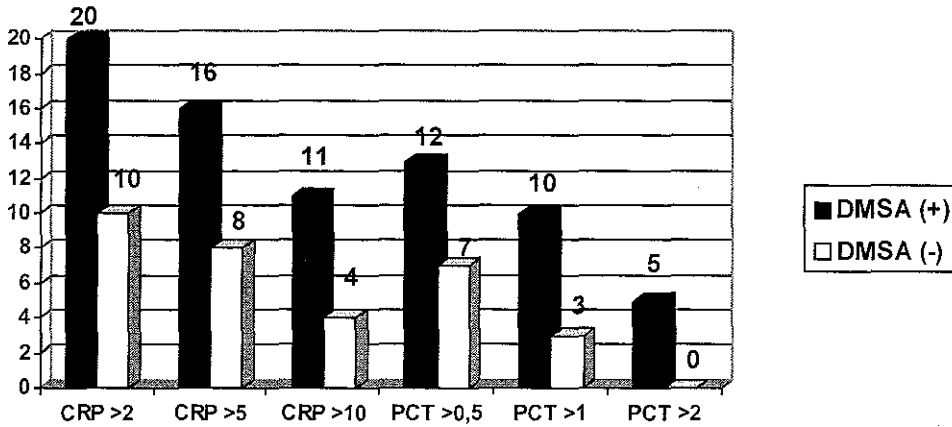
	CRP			PCT		
	≥ 2	≥ 5	≥ 10	$\geq 0,5$	≥ 1	≥ 2
Spesifisite (%)	16,6	33,3	66,7	41,7	75	100
Sensitivite (%)	95,2	76,2	52,4	57,1	47,6	23,8
PPV (%)	66,7	66,7	73,3	63,2	76,9	100
NPV (%)	66,7	44,4	44,4	35,7	45	42,9
Doğruluk oranı (%)	66,7	60,6	57,6	51,5	57,6	51,5

PPV: Pozitif Öngörü Değeri

NPV: Negatif Öngörü Değeri

CRP ve PCT için farklı cut-off değerlerindeki doğru pozitif DMSA ve doğru negatif DMSA dağılımı Şekil 4.8.'de gösterilmektedir.

Şekil 4.8 CRP 2-5-10 mg/dl ve PCT 0,5-1-2 ng/ml değerlerindeki DMSA tutulumu



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, ilk piyelonefrit atağında renal parankimal tutulumun olup olmadığının ayırt edilmesinde prokalsitonin testinin kullanılabilirliği araştırılmıştır. Akut piyelonefrit tanısında kullanılan geleneksel klinik ve laboratuvar metodlarının ve tanıda altın standart test olan DMSA sintigrafisinin yerine kullanılabilirliği yönünden PCT düzeylerinin ölçülmesinin bir üstünlüğü saptanmamıştır.

Serum PCT düzeyi sağlıklı kişilerde 0,1 ng/ml'nin altındadır (7). Prat ve arkadaşları (12), enfeksiyonu olmayan 38 sağlıklı çocukta ortalama PCT değerinin $0,363 \pm 0,29$ ng/ml olduğunu göstermişlerdir. Şiddetli bakteriyel enfeksiyonların seyri sırasında serum PCT değerinin 20-2000 ng/ml'ye ulaştığı belirtilmektedir. Enfeksiyonun başlaması ile PCT serum düzeyleri 12. saatte pik yapmakta ve enfeksiyon uyarısı bittikten sonra bile PCT değerleri 10 gün kadar yüksek düzeylerde kalmaktadır. PCT'nin yarılanma ömrü 22,5 saattir (93). Bu güne kadar yayınlanan çalışmalarda prokalsitonin düzeyi ile APN arasında güçlü korelasyon bulunduğu belirtilmektedir (8-13).

Çalışmamızda, DMSA tutulumu olan ve olmayan iki grup arasındaki PCT değerleri arasında önemli bir farklılık görülmemiştir (Çizelge 4.4.). Bununla birlikte PCT serum düzeyi yüksek olan (> 2 ng/ml) hastaların hepsinde DMSA tutulumu olup; özgüllüğü %100, pozitif öngörü değeri %100 olarak saptanmıştır. Smolkin ve arkadaşları (11), APN tanısı DMSA ile kanıtlanmış çocukların serum PCT değerlerinin çok değişkenlik gösterdiğini belirtmişlerdir ($0.36-12.4$ µg/L, ortanca 3.41). Aynı çalışmada PCT cutoff değeri 0,5 ng/ml olarak alındığında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %94,1 ve %89,7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda PCT cutoff değeri 0,5 ng/ml olarak alındığında duyarlılığı %57,1, özgüllüğü %41,7 bulunmuştur. Prat ve arkadaşları (12), düşük PCT serum düzeyi olan ve klinik olarak APN tanısı alan çocuklarda renal skar gelişme riskinin düşük olduğunu iddia etmektedirler. Yakın zamanda Pecile ve arkadaşları (9), piyelonefritik gruptaki ortalama serum PCT değerlerinin, alt üriner sistem

enfeksiyonu olan çocuklara göre belirgin yüksek olduğunu göstermişlerdir ($4,48 \pm 5,84$ SE). Aynı çalışmada PCT duyarlılığı ve özgüllüğü bizim çalışmamızdaki değerlerden yüksek bulunmuş olup, PCT cutoff değeri 0,8 ng/ml olarak alınmıştır (PCT cutoff değeri 0,5 ng/ml olarak alındığında duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %90,7 ve %70,2 olarak saptanmıştır). Bu çalışmada PCT cutoff değerini belirlemek için yapılan ROC analizinde 0,8 ng/ml cutoff değeri için belirlenen area under ROC curve değeri 0,924 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ROC analizinde en uygun cutoff değeri 0,96 ng/ml olarak bulunmuş ve area under ROC curve değeri 0,661 saptanmıştır. Yüksek cutoff değerleri ve düşük area under ROC curve değeri elde etmemizi, hasta sayısının sınırlı olması ile açıklayabiliriz. Gervais ve arkadaşları (10), akut piyelonefritli çocukların %26'sında serum PCT düzeyini 0,5 ng/ml'nin altında, alt üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocukların %15'inde PCT serum düzeyini 0,5 ng/ml'nin üzerinde saptamıştır. Aynı çalışmada PCT cutoff değeri 0,5 ng/ml yerine 2 ng/ml olarak alındığında piyelonefrit olasılığı %34'den %92'ye yükselmektedir. Bigot ve arkadaşları (13), 42 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, başvurudan sonraki ilk 3 gün içerisinde DMSA'da renal parankimal tutulumu saptanan 19 hastanın ortalama serum PCT düzeyini 5,4 ng/ml, DMSA'sı normal olarak saptanan 23 hastanın ortalama serum PCT düzeyini 0,4 ng/ml olarak bulmuşlardır ($p < 0,00001$). Aynı çalışmada, serum PCT düzeyinin (cutoff 0,5 ng/ml) özgüllüğünü %87, duyarlılığını %100 olarak bildirmişlerdir. Benador ve arkadaşları (8), alt üriner sistem enfeksiyonu olan 23 çocuğun ortalama PCT serum düzeyini $0,38 \pm 0,19$ ng/ml (SE) saptamış, kanıtlanmış piyelonefritli olan 37 çocukta ortalama PCT serum düzeyini $5,37 \pm 1,9$ ng/ml (SE) olarak saptamış ve bu iki grubu karşılaştırmıştır ($p < 0,0001$). Aynı çalışmada DMSA'da lezyonu olmayan veya grade 1 ve 2 lezyonu olan çocukların %25,6'sında, DMSA'da grade 3 ve 4 lezyonu olan çocukların tümünde PCT serum düzeylerinin $> 0,6$ ng/ml olduğu görülmüştür. Literatürdeki bu veriler ve çalışmamızdaki bulgular birlikte değerlendirildiğinde: 1. Çok yüksek PCT değerleri şiddetli renal parankimal tutulumu işaret etmektedir 2. PCT değerleri yüksek ise

akut piyelonefrit ile iyi korelasyon göstermektedir 3. Normal veya düşük serum PCT değerleri çok hafif veya hafif renal tutulum ile birlikte. 4. Bunların aksine, DMSA'da tutulumu olan her hastanın PCT düzeyi yüksek olmayabilir.

Klinikte hastanın hastaneye yatırılması, yoğun antimikrobiyal tedavi uygulanması, altta yatan risk faktörlerinin gecikmeden incelenmesi konularında, akut dönemdeki PCT düzeyi çok yüksek değerlerde olur ise yol gösterici olabilir. Diğer taraftan DMSA sintigrafisinin en güvenilir test olduğu akılda tutulmalıdır. Düşük serum PCT değerleri olan çocuklarda özellikle invaziv girişimler (MSUG gibi) geciktirilebilir veya daha fazla tartışılmalıdır görüşündeyiz.

Çalışmamızda hastaların %94'ünü kız olgular oluşturmaktaydı. Erkek hastaların az olmasının iki nedeni olabilir: 1. Çalışmaya ardı sıra başvuran hastaların kabul edilmesi nedeni ile rastlantı olasılığı 2. Erkeklerde üriner sistem enfeksiyonları özellikle ilk 1 yaşta sık olması ve çalışmamıza, 1 yaşın altındaki hastaları almamamız. Bir yaşın altındaki çocukların (PCT düzeyinin yaşa ve cinsiyete bağlı olmadığı da bilindiğinden) özellikle ilk aylarda yapılacak DMSA'nın uygulama, yorumlama yönünden zor ve tartışmaya açık olması, idrar kültürlerinin suprapubik ve kateterle, acil ve poliklinik koşullarında alınmasında zorluklar olabileceğı ve küçük bebeklerde bir yıllık bir izlemin aile için zor kabul edilebilir olacağı düşünceleri ile çalışmaya alınmaması prospektif olarak öngörölmüş idi.

Çalışmamızda ateşli $> 38,5^{\circ}\text{C}$ olan 30 hastanın 20'sinde (%66,7) DMSA sintigrafisinde tutulum saptandı. Bu oran Benador ve arkadaşlarının (8) yapmış olduğu, 1ay-16 yaş arasında ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocukları içeren çalışmada %71 olarak bulunmuş olup, bizim sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir. Benador ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka çalışmada (112), ilk piyelonefrit atağı geçiren 87 çocuğun 64'ünde ateş bulunmakta idi. Majd ve arkadaşlarının (53) yapmış olduğu çalışmada, 94 ateşli üriner sistem enfeksiyonu olan çocuğun %78'inde ateş $>39,4^{\circ}\text{C}$, DMSA ile akut piyelonefrit tanısı

kanıtlanmış olan olguların % 55'inde $<39,4^{\circ}\text{C}$ olarak bulunmuştur. Stokland ve arkadaşlarının (67) yapmış olduğu çalışmada, 1 yaş altı üriner sistem enfeksiyonu geçiren 137 çocuğun 109'unda ateş $>38,5^{\circ}\text{C}$ olarak saptanmış olup, bu hastaların 43'ünde (%39) DMSA'da renal parankimal tutulum olduğu gösterilmiştir. Ateşi $<38,5^{\circ}\text{C}$ olan 28 çocuğun 7'sinde (%25) DMSA'da renal parankimal hasar saptanmıştır. Biggi ve arkadaşları da (113) yaptıkları çalışmada, maksimum vücut ısı ile pozitif ve negatif DMSA sonuçları arasında fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu veriler yüksek ateşin renal parankimal tutulumu göstermekte belirleyici olmadığını, her zaman bulunmayacağını göstermektedir.

Kan beyaz küre sayısının APN tanısında yol gösterici olduğu genel olarak kabul görmektedir. Çalışmamızda DMSA'da tutulumu olan ve olmayan iki grubun beyaz küre değerlerine bakıldığında, akut piyelonefrit ile uyumlu tutulumu olan hasta grubunda ortalama $17.933 \pm 4055 / \text{mm}^3$, normal DMSA sonucu olan hasta grubunda ortalama $17.458 \pm 6472 / \text{mm}^3$ olarak saptanmış, ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,782$). Biggi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (113), 1 ay-13,5 yaş arasında 101 çocuk değerlendirmeye alınmış, bunlardan alt üriner sistem enfeksiyonu saptanan 31 çocuğun ortalama beyaz küre değeri $14.603 \pm 5593 / \text{mm}^3$, akut piyelonefrit saptanan 70 çocuğun ortalama beyaz küre değeri $16.152 \pm 6756 / \text{mm}^3$ olarak saptanmış olup, iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,2613$). Aynı çalışmada beyaz kürenin akut piyelonefriti saptamadaki duyarlılığı %56, özgüllüğü %58, doğruluk oranı %56 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ROC ile saptanan beyaz küre cut off değeri $12.300 / \text{mm}^3$ olup, duyarlılığı %95,5, özgüllüğü %27,3 olarak bulunmuştur. Prat ve arkadaşları (12), beyaz küre değerlerinin renal parankimal tutulumu belirlemede iyi bir belirteç olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada klinik olarak alt üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulan çocukların ortalama beyaz küre değeri $12.100 / \text{mm}^3$, klinik olarak piyelonefrit tanısı konulup DMSA'da tutulumu olmayan çocukların $18.000 / \text{mm}^3$, DMSA'da tutulumu olan çocukların $21.000 / \text{mm}^3$ olarak saptanmış olup, DMSA'da tutulumu

olan ve olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır ($p= 0,174$). Yakın zamanda Pecile ve arkadaşlarının (9) yapmış olduğu çalışmada, üriner sistem enfeksiyonu olup DMSA'da tutulumu olmayan veya hafif lezyonu olan hastaların ortalama beyaz küre değeri $16.741 \pm 5302 / \text{mm}^3$, DMSA'da orta ve şiddetli tutulumu olan hastalarda $18.492 \pm 6839 / \text{mm}^3$ olarak saptanmış, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,1512$). Buna karşın Benador ve arkadaşları (8), yaptıkları çalışmada ilk üriner sistem enfeksiyonu olan 1 ay ile 16 yaş arasındaki 80 çocuğu değerlendirmişler, alt üriner sistem enfeksiyonu olan olguların beyaz küre değerini $10.939 \pm 834 / \text{mm}^3$, DMSA ile kanıtlanmış akut piyelonefriti saptanan olguların beyaz küre değerini $17.429 \pm 994 / \text{mm}^3$ olarak saptamışlardır ($p=0,0001$). Sonuçta, beyaz küre değerinin alt üriner sistem enfeksiyonu ile akut piyelonefriti birbirinden ayırdetmek için iyi bir parametre olduğunu belirtmişler, ancak DMSA ile beyaz küre değerlerinin korele olmadığını bildirmişlerdir.

Beyaz küre sonuçlarımız, literatürdeki çalışmaların çoğunluğunun sonuçları ile benzer olup, akut piyelonefritte parankimal tutulumu belirlemede bu parametrenin de yeterli olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda 33 hastadan 30'unda serum CRP konsantrasyonu 2 mg/dl üzerinde bulunmuş, serum CRP değerleri ile pozitif DMSA sonuçları arasında korelasyon saptanamamıştır. Biggi ve arkadaşları (113), CRP serum düzeyinin akut piyelonefriti saptamadaki doğruluk oranını %65 olarak bildirmişlerdir ki bu değer bizim sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir. Aynı çalışmada CRP'nin özgüllüğü ve duyarlılığı sırasıyla %68 ve %64 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada CRP ve beyaz kürenin özellikle ciddi renal tutulum ile hafif ve orta derecedeki renal tutulumu ayırt etmedeki önemine dikkat çekmişlerdir. İlginç olarak CRP ve beyaz küre birlikte değerlendirildiğinde korelasyonun derecesinin artmadığını, aksine azaldığını göstermişler; her bir parametrenin tek başına 101 çocukta 65'inde yanlış negatif sonuç verdiğini bildirmişlerdir. Çalışmada, ateşli üriner sistem enfeksiyonlarında CRP'nin tek başına renal tutulumu göstermede önemli, ancak beyaz küre ile kombine edildiğinde ise iyi bir

belirteç olmadığını göstermişlerdir. Prat ve arkadaşlarının (12) yapmış oldukları çalışmada, serum CRP düzeyinin (cut off 2 mg/dl için) renal parankimal hasarı göstermedeki özgüllüğünü %34,4, duyarlılığını %92,3, pozitif öngörü değerini %23 ve negatif öngörü değerini %95 olarak bildirmişlerdir. Stokland ve arkadaşları (67), serum CRP düzeyinin (cut off 20 mg/L) renal parankimal tutulumu belirlemedeki özgüllüğünü %28, duyarlılığını %95, negatif öngörü değerini %88, pozitif öngörü değerini %49 olarak bildirmişlerdir. Bigot ve arkadaşları (13), 42 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, başvurudan sonraki ilk 3 güç içerisinde DMSA'da renal parankimal tutulumu olan 19 hastanın ortalama serum CRP düzeyini 99,1 mg/L, DMSA'sı normal olarak saptanan 23 hastanın ortalama serum CRP düzeyini 44,6 mg/L olarak saptamışlardır ($p<0,001$). Aynı çalışmada, serum CRP düzeyinin (cut off 20 mg/L) özgüllüğünü %30, duyarlılığını %94 olarak bildirmişlerdir. Pecile ve arkadaşlarının (9) yapmış oldukları çalışmada, serum CRP düzeyinin (cut off 20 mg/L için) APN'li çocuklarda böbrek hasarını belirlemedeki özgüllüğü %31,9, duyarlılığı %94,4, pozitif öngörü değeri %61,4, negatif öngörü değeri %83,3 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da CRP'nin özgüllüğünün düşük olduğu görülmektedir. Bununla birlikte Prat ve arkadaşlarının (12) yapmış olduğu çalışmada, klinik olarak akut piyelonefrit tanısı konulan, ancak renal parankimal hasarı olmayan olgular ile DMSA'da renal parankimal tutulumu olan olguların serum CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p= 0,026$). Aynı şekilde Pecile ve arkadaşlarının (9) yapmış oldukları çalışmada da renal parankimal tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında serum CRP düzeyleri anlamlı farklılık göstermektedir ($p< 0,0001$). Gervais ve arkadaşlarının (60) yapmış oldukları çalışmada, serum CRP düzeylerinin akut piyelonefritli çocuklarda, alt üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklara göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,007$). Ancak aynı çalışmada serum CRP düzeyi normal, hafif yüksek olarak saptanan çocukların %32,3'ünde DMSA'da renal parankimal tutulum saptanırken, serum CRP düzeyleri yüksek olan çocukların %45'inde DMSA bulguları normal olarak saptanmıştır. Buna karşın, Benador ve arkadaşlarının (8) yaptıkları

çalışmada, serum CRP düzeyinin akut piyelonefriti belirlemedeki duyarlılığını %100 olarak saptanmış, CRP düzeyleri ile DMSA bulguları karşılaştırıldığında sınırdaki korelasyonun olduğu belirtilmiştir. Smolkin ve arkadaşlarının (11) yapmış oldukları çalışmada da, serum CRP düzeylerinin renal parankimal hasarı belirlemedeki duyarlılığı %100 olarak saptanmıştır. Ancak, gerek Benador ve arkadaşlarının, gerekse Smolkin ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada serum CRP düzeylerinin APN'li olgularda böbrek tutulumunu göstermedeki özgüllüğü düşük bulunmuştur.

Tüm bu veriler sonucunda CRP'nin akut piyelonefritli çocuklarda normal değerlerin üzerinde olduğu ancak renal parankimal tutulumu ayırtetmede güvenilir bir belirteç olmadığı söylenebilir.

RUS, üriner sistem enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmakla beraber VUR ve renal hasarın saptanmasında yetersiz kalmaktadır (114). Böbrek büyüklüğü, renal pelvisteki ve üreterdeki genişlemeler hakkında güvenilir sonuçlar verebilir. Ancak üriner sistem enfeksiyonlarının araştırılmasında parankimal tutulumu göstermede yetersizdir. Biggi ve arkadaşlarının (113) yapmış oldukları çalışmada, DMSA ile renal parankimal tutulumu kanıtlanan çocuklarda RUS'nin özgüllüğünü %89, duyarlılığını %27, doğruluk oranını %65 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda RUS'nin renal parankimal hasarı belirlemedeki özgüllüğü %50, duyarlılığı %57,1, doğruluk oranı %54,5 olarak saptanmıştır. Donoso ve arkadaşları (115), ilk atak akut piyelonefrit geçiren 143 çocukta, DMSA bulguları ile RUS bulgularının %32 oranında uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Benador ve arkadaşları (112) yapmış oldukları çalışmada, APN'li çocuklarda, RUS ile DMSA'nın %28,8 oranında uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, DMSA ile RUS %36,3 oranında uyumlu olarak saptanmış olup, literatür verileri ile benzerlik göstermektedir. 91 çocukta yapılan prospektif bir çalışmada, ilk atak ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocuklarda DMSA'da renal tutulumu olan (%63) olguların %39'unda RUS bulgularının uyumlu olduğu saptanmıştır (73). İlyas ve arkadaşları (116) yapmış

oldukları çalışmada, normal RUS bulguları olan 146 ateşli üriner sistem enfeksiyonu olan çocuğun 89'unda (%61) DMSA'da renal parankimal tutulum saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da normal RUS bulguları olan 15 çocuğun 9'unda (%60) DMSA'da renal parankimal tutulum olduğu saptanmıştır. Majd ve arkadaşları (53), 94 ateşli üriner sistem enfeksiyonu olan çocukda, DMSA'da renal parankimal hasarı olan 62 çocuğun sadece 13'ünün RUS'sinde anormallik saptamışlardır. Bu 13 hastanın 4'ünde hidronefroz, 7'sinde fokal ekojenite artışı, 2'sinde renal parankimal ekojenitede azalma gösterilmiştir. Bununla birlikte Khan ve arkadaşları (69), klinik olarak akut piyelonefrit tanısı konulan çocuklarda, RUS'nin iki böbrek arasındaki volüm farkını göstermede, alt üriner sistem enfeksiyonu olan çocuklar ve kontrol grubuna göre belirgin farklılık olduğunu göstermişlerdir ($p<0,001$). Aynı çalışmada, akut piyelonefrit tanısı konulup antibiyotik tedavisi başlanan çocukların, 7-14 gün içerisindeki kontrol RUS'lerinde, ortalama renal hacimlerinin %43,6 oranında azaldığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda, ilk APN atağı olduğu düşünülen olguların %63'ünde DMSA sintigrafisi ile tutulum gösterilmiştir. Bu oran literatürdeki diğer ateşli semptomatik üriner sistem enfeksiyonu geçiren olguların DMSA sonuçları ile uyumludur. Benador ve arkadaşları (112) yaptıkları çalışmada, 111 ateşli üriner sistem enfeksiyonu olan çocukda, ilk 3 gün içerisinde yapılan DMSA sintigrafisinde %67 (74/111) renal parankimal tutulum olduğunu göstermişlerdir. Majd ve arkadaşlarının (53) yapmış oldukları çalışmada, bu oran %66 olarak bildirilmiştir. Gervais ve arkadaşları (10), ilk kez akut piyelonefrit geçiren çocukların %63'ünde DMSA'da renal parankimal tutulum olduğunu göstermişlerdir. Stokland ve arkadaşları (67), ilk atak ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocukların %42'sinde DMSA'da renal parankimal hasar, %29'unda şüpheli DMSA bulguları olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde daha düşük oranlar da bildirilmektedir (117).

Çalışmamızda DMSA sintigrafisinde akut piyelonefrit ile uyumlu bulguları olan 21 hastanın 3 ayında yapılan kontrol sintigrafilerinde 13'ünün tamamen kaybolduğu saptanmıştır. 5 hastanın 6 ayda yapılan

DMSA sintigrafisinde skar ile uyumlu bulgularının devam etmekte olduğu gözlenmiş olup, bu oran da literatür verileri ile uyumludur. Smolkin ve arkadaşları (11), yapmış oldukları çalışmada, ilk ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren 64 çocuğun ilk 7 gün içerisinde yapılan DMSA sintigrafisinde, %28,1'inde (18/64) renal parankimal tutulumu saptamış, ilk yapılan DMSA'da tutulumu saptanan hastaların 6. ayda yapılan kontrol sintigrafilerinde %22,2'sinde (4/18) skar gelişimi olduğunu göstermişlerdir. Benador ve arkadaşları (8), ilk ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren 80 çocuğun %71'inde renal parankimal hasar saptamıştır. Bu çalışmada ilk yapılan DMSA'da tutulumu saptanan 57 çocuğun 50'sine 6. ayda kontrol DMSA sintigrafisi yapılmış ve 50 çocuğun 13'ünde (%26) skar gelişimi saptanmıştır.

Çalışmamızda renal skar geliştiren 5 olgunun serum PCT düzeyleri 0,327-5,037 ng/ml (ortalama 1,907, ortanca 1,017) olarak bulunmuştur (bu hastalardan ikisinde izlem süresince ÜSE atağı bir kez tekrarlamıştır). Bu veriler göstermektedir ki ilk enfeksiyon atağında PCT yüksek olmayan hastalarda da skar gelişmektedir.

Literatürde renal skar gelişimi ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmektedir. Ilyas ve arkadaşlarının (116) yapmış olduğu ve 222 akut piyelonefritli çocuğu kapsayan çalışmada, 2 yaş altı olguların %85'inde DMSA'da akut piyelonefrit ile uyumlu bulgular saptanırken, bu oran 2-8 yaş arası olgularda %69, 8 yaş üstü olgularda %48 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 14 ay-2 yaş arası çocuklarda DMSA'da tutulum oranı %66,6, 2-5 yaş arası olgularda %61,5, 5-10 yaş arası olgularda %69,2 olarak bulunmuştur. Bir yaş altındaki ateşli üriner sistem enfeksiyonu olan olguların çalışmamızın dışında tutulması; yukarıdaki verilerin bir kısmı ile bulgularımızı kıyaslamamızı engellemektedir. Ancak diğer yaş gruplarındaki hastalarımızdaki oranlar yaşa göre farklılık göstermemektedir.

Hasta sayımızın az olması ve idrar kültürü şeril olan 8 hastanın varlığı kesin yorum yapmamızı sınırlamaktadır. İdrar kültürü şeril olan 8 hastanın 5'inde başvuru öncesinde antibiyotik kullanımı vardı. İdrar

kültüründe anlamlı üreme olmayan 3 hastanın ise hiç birinde antibiyotik alımı öyküsü yoktu. Antibiyotik tedavisi başlanarak sevk edilen hastaların, idrar kültür sonuçlarının steril olması genellikle karşılaşılan bir sorundur. Bakteriyel enfeksiyonların seyrinde, antibiyotik kullanımının yüksek PCT seviyelerini değiştirmedeği gösterilmiştir (93). Bunun yanı sıra nonspesifik mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında idrar kültürleri negatif sonuç verebilir. Bu yönden çalışmamızdaki hastalar bir anlamda pratik uygulamada karşılaşılan klinik durumları yansıtmaktadır.

Sonuç olarak, geleneksel klinik bulgular ile üriner enfeksiyon düşünülen veya yüksek ateşle gelen ve üriner enfeksiyon için ayırıcı tanıya başvurulmuş bir çocukta ateşin derecesi, beyaz küre sayısının yüksekliği, CRP düzeyi ve uygun şartlarda alınan idrar kültürü gibi parametreler tek başına veya birlikte yorumlansa da; bu parametrelere son yıllarda gündeme gelen serum PCT düzeyi eklense de, erken dönemde elde edilen DMSA sintigrafisi gibi, her merkezde bulunmayan, hemen uygulanması mümkün olmayan ve maliyeti yüksek olan bir incelemenin yerini tutmamaktadır.

Bu durumdaki çocuklarda APN olduğu varsayılarak, hemen parenteral antibiyotik tedavisi başlanmakta; ancak bundan sonraki inceleme basamakları çok farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda 2 ng/ml üzerinde PCT değerleri olan hastaların tümünde DMSA tutulumu olması, PCT düzeyinin belki böyle bir hastada ileriye yönelik invaziv tetkiklerin yapılması, izleminin de farklı olması yönünden yol gösterici olabileceğini göstermektedir.

Daha fazla sayıda hastayı içeren, prospektif, çok merkezli çalışmalar yapıldığı takdirde, PCT düzeylerinin, belirli bir "cutoff" değerinin üzerinde olmasının, ateşli üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocuklarda renal parankimal tutulumu belirlemede yol gösterici olabileceği, DMSA sintigrafisi gibi her yerde uygulama olasılığı olmayan bir teste de alternatif olabileceği kanısındayız.

6. ÖZET

Bu çalışmada, Mayıs 2002 - Haziran 2004 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları acil veya polikliniğine başvuran, klinik olarak akut piyelonefrit tanısı konulan ve daha önceden üriner sistem enfeksiyonu geçirme öyküsü olmayan, yaşları 14 ay- 10 yaş arasında değişen 33 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların başvuruda, klinik ve demografik özellikleri kaydedildi, laboratuvar parametresi olarak beyaz küre, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri çalışıldı. Olgulara başvurudan sonraki ilk 72 saat içerisinde renal ve pelvik ultrasonografi ve dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi yapıldı, klinik ve laboratuvar parametreleri ile dimerkaptosüksinik asit sintigrafi sonuçları karşılaştırıldı.

Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde tutulumu olan ve olmayan iki grup arasında klinik bulguları ve demografik özellikleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi.

Hastaların beyaz küre değerleri $6.900-29.100 / \text{mm}^3$ (17.760 ± 4973) arasında, C-reaktif protein değerleri $1,5-33,1 \text{ mg/dl}$ ($10,6 \pm 7,8$) arasında, prokalsitonin değerleri $0,06-5,04 \text{ ng/ml}$ ($1,063 \pm 1,026$) arasında ölçüldü.

Olguların başvuru sırasındaki ateş, karın ağrısı, yan ağrısı ve kusma gibi klinik bulguları (tek veya bir diğeri ile beraber olduğunda) ile dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde tutulumunun olup olmamasına göre oluşturulan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Beyaz küre sayımı, C-reaktif protein değeri ve prokalsitonin değeri (tek başına veya bir diğeri ile birlikte olsa da) ile dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi pozitif ve negatif olan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Prokalsitonin değeri 2 ng/ml ve üzerinde olan 5 hastanın tümünde dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde tutulum vardı. Beyaz küre sayımı $>15.000 / \text{mm}^3$, C-reaktif protein $>10 \text{ mg/dl}$, prokalsitonin $>1 \text{ ng/ml}$ olan 6 hastanın tümünde dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde tutulum vardı.

Olguların başvuru sonrası ilk 72 saat içerisinde yapılan dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde 21 hastada (%64) akut piyelonefrit ile uyumlu tutulum saptandı. Dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde tutulumu olan 21 hastadan beşinin (%23,8) 6 ayda tutulumları devam etmekte idi. Bu 5 olgunun 12 ay kontrollerinde de tutulumları devam ediyordu.

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü gibi geleneksel klinik bulgular ile üriner enfeksiyon düşünülen veya yüksek ateşle gelen ve üriner enfeksiyon için ayırıcı tanıya başvurulmuş bir çocukta ateşin derecesi, beyaz küre sayısının yüksekliği, C-reaktif protein düzeyi ve uygun şartlarda alınan idrar kültürü gibi parametreler tek başına veya birlikte yorumlansa da renal parankimal tutulumu göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu parametrelere son yıllarda gündeme gelen serum prokalsitonin düzeyi ölçümünü eklediğimizde, prokalsitonin düzeyinin de akut piyelonefritli çocuklarda, renal parankimal tutulumu ön görücü değerinin düşük olduğunu gösterdik. Çalışmamızın bu sonucu literatürdeki kısıtlı sayıda ki verilerden farklıdır. Literatürdeki bu veriler ve çalışmamızdaki bulgular birlikte değerlendirildiğinde: 1. Çok yüksek prokalsitonin değerleri şiddetli renal parankimal tutulumu işaret etmektedir 2. Prokalsitonin değerleri yüksek ise akut piyelonefrit ile iyi korelasyon göstermektedir 3. Normal veya düşük serum prokalsitonin değerleri çok hafif veya hafif renal tutulum ile birlikte olabilir 4. Bunların aksine, dimerkaptosüksinik asit sintigrafisinde tutulumu olan her hastanın prokalsitonin düzeyi yüksek olmayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection.(vol 53) In: Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, eds Pediatric Nephrology 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1007-1025
2. Jones KV, Asscher AW. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. In Edelman Jr. CM (ed). Pediatric Kidney Disease. Little Brown and Company, Boston, 1992 : 1943-1991
3. Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. Acta Paediatr Scand Suppl 1974;252: 1-20.
4. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection.(vol 52) In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric Nephrology. 4th ed. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins Company 1998: 835-850.
5. Majd M, Rushton HG. Renal Cortical Scintigraphy in the Diagnosis of Acute Pyelonephritis. Sem Nucl Med 1992; 22(2): 98-111.
6. Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. Paediatr Nephrol 1997; 11(1): 108-120.
7. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Paediatr Infect Dis J 2000; 19: 679-688.
8. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, Bohuon C, Girardin E. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. Pediatrics 1998; 102: 1422-1426.
9. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: A marker of severity of acute pyelonephritis among children Pediatrics 2004; 114: 249- 254.
10. Gervaix 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. Paediatr Infect Dis J 2001; 20: 507-511

11. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002;17: 409-412.
12. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, Gali N, Ausina V. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 438-442.
13. Bigot S, Leblond P, Foucher C, Hue V, D'Herbomez M, Foularda M. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Arch Pediatr* 2005; 10: 1001-1006.
14. Smith MBH. Screening for urinary infection in asymptomatic infants and children. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Canada, 1994; 220-230.
15. Kumar C SV, Jairam A, Chetan S, Sudesh P, Kapur I, Srikaramallya. Asymptomatic bacteriuria in school going children. *Indian J Med Microbiol* 2000; 20: 29-32.
16. Stein G, Fünfstück R. Asymptomatic bacteriuria what to do. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1618-21.
17. Wettergren B, Hellstrom M, Stokland E, et al. Six year follow up of infants with bacteriuria on screening. *BMJ* 1990; 301: 845-848.
18. Runde V, Ross S, Trenchel R, et al. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 51-57.
19. Hellström A, Hanson E, Hansson S, et al. Association between urinary tract symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66: 232-234.
20. Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Pediatr* 1998; 87: 549-552.
21. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of urinary tract infection. *Pediatrics* 1999; 104: 222-226.

22. Winberg J, Andersen HJ, et al: Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. 1. antibody response in different types of urinary tract infections caused by coliform bacteria. *BMJ* 1963;8:524.
23. Jodal U, Ahlstedt S, et al. Local antibodies in childhood urinary tract infection. A preliminary study. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1974;117:537.
24. Thomas V, Shelekov A, Forland M; Antibody coated bacteria in the urine and the site of urinary tract infection. *N Eng J Med* 1974; 204: 588-591.
25. Lorentz WB, Resnick MI. Comparison of urinary lactic dehydrogenase with antibody-coated bacteria in the urine sediment as means of localizing the site of urinary tract infection. *Pediatrics* 1979; 64(5): 672-677.
26. Wientzen RL, McCracken GH, Petruska ML, Swinson SG, Kaijser B, Hanson LA. Localization and therapy of urinary tract infections of childhood. *Pediatrics* 1979; 63(3): 467-474.
27. Hallett RJ, Pead L, Maskell R: Urinary tract infection in boys: A three-year prospective study. *Lancet* 1976;1107:1710.
28. Leibovici L, Laor A, Kalter-Leibovici O. Characteristics of urinary tract infection caused by coagulase negative staphylococcus in a group of young women. *Isr J Med Sci* 1984;20:219.
29. Ma JF, Shortliffe LMD. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am* 2004; 31(3): 287-302.
30. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafi A, Kriaa F, Charpentier B. Post-transplantation polyomavirus infections. *J Nephrol* 1999; 12(1): 24-29.
31. Roberts JA. Factors predisposing to urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 517-522.
32. Rubin RH, Cotran RS, Tolkaiff-Rubin NE. Urinary tract infection and reflux nephropathy. Brenner BM(Ed.) In: Brenner and Rector's The Kidney. Vol.II 5 th Ed. W B Saunders Co. Philadelphia. 1996; pp.1597-1654.

33. Baorta DN, Gao Z, Malaviya R et al. Survival of FimH-expressing enterobacteria in macrophages relies on glycolipid traffic. *Nature*, 1997; 389: 636-39
34. Beşbaş N. İdrar yolu enfeksiyonu ve böbrek zedelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39:349-362
35. Miller T, Phillips S. Pyelonephritis: the relationship between infection, renal scarring and microbial therapy. *Kidney Int* 1981; 19:654-662.
36. Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS, Rubin RH. Urinary tract infection, Pyelonephritis, and Reflux Nephropathy (vol31). BM. Brenner, (eds). In: Brenner and Rector's The Kidney, Vol II, 7th ed. Copyright © Elsevier. 2004: 1513-1570.
37. Eden CS, Kulhavy R, Marild S, Prince SJ, Mestecky J. Urinary immunglobulins in healthy individuals and children with acute pyelonephritis. *Scand J Immunol* 1985;21:305-313.
38. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148: 1739-1742.
39. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. (vol 54) In: Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1026-1048.
40. Seijas FR, Gugig R, Akselrad AC, Paredes A. Vesicoureteral reflux in children. *Int Pediatr* 1999; 14(2): 94-98.
41. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 739-744.
42. Ref. International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 1981; 67: 392-400.
43. Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Dis Kidney* 1991; 17:491-511.
44. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ* 1994;308:1193-1196.

45. Cotton SA, Gbadegesin RA, Williams S, Brenchley PEC, Webb NJA. Role of TGF-beta 1 in renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Kidney Int* 2002; 61: 61-67.
46. White RHR. Vesicoureteric reflux and renal scarring. *Arch Dis Child* 1989; 64: 407-412.
47. Glauser MP, Lyons JM, Braude AI. Prevention of chronic experimental pyelonephritis by suppression of acute suppuration. *J Clin Invest* 1978; 61: 403-407.
48. Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, Tsukahara H, Ohshima Y, Mayumi M. Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 115-118.
49. South Bedfordshire Practitioners' Group. Development of renal scars in children: missed opportunities in management. *BMJ* 1990; 301: 1082-1084.
50. Bailey RR. Vesicoureteral reflux in healthy infants and children. In Hodson J, Kincaid-Smith P (eds) *Reflux Nephropathy*. New York, Masson, 1979: 456-472.
51. Stull TL, LiPuma JJ. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *Med Clin North Am* 1991; 75: 287-297.
52. Berger RE, Ansell JS, Shurtleff DB, Hickman RO. Vesicoureteral reflux in children with uremia. Prognostic indicators for treatment and survival. *JAMA* 1981; 246: 56-59.
53. Majd M, Rushton G, Jantusch B, Wiedermann B (1991) Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991; 119: 578-585.
54. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail* 1994; 16: 27-35.
55. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(5): 549-552.

56. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of pediatrics Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics 1999; 103: 843-852.
57. Hamburger EK. Urinary tract infections in infants and children. Guidelines for averting permanent damage. Postgrad Med J 1986; 80: 235-241.
58. Berg U. Renal function in acute febrile urinary tract infection in children: Pathophysiological aspects on the reduced concentrating capacity. Kidney Int 1981;20:753.
59. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. Pediatr Infect Dis J 1997; 16(1): 11-17.
60. Rushton HG. Urinary Tract Infections in Children: epidemiology, evaluation, and management. Pediatr Clin N Am 1997; 44(5): 1133-1169.
61. Burns MW, Burns JL, Krieger JN. Pediatric urinary tract infection. Diagnosis, Classification and Significance. Pediatr Clin N Am 1987; 5: 1111-1120.
62. Hellerstein S. Urinary tract infections, old and new concepts. Pediatr Nephrol 1995; 42(6) : 1433-1457.
63. Lindert KA, Shortliffe LMD. Evaluation and management of pediatric urinary tract infections. Urol Clin North Am 1999; 26: 719-728.
64. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. Acta Pediatr Scand 1985;74:925-933.
65. Alam MT, Coulter JB, Pacheco J, et al. Comparison of urine contamination rates using three different methods of collection: clean catch, cotton wool pad and urine bag. Ann Trop Paediatr 2005; 25: 29-34.
66. Layton KL. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Family Practice, 2003; 5(2): 324-338.
67. Stokland E, Hellström M, Jacobsson B, Jodal U, Lundgren P, Sixt R. Early ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in

- symptomatic first-time urinary tract infection. *Acta Pediatr* 1996; 85: 430-436.
68. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C-reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-421.
69. Khan F, Malik MA, Afzal K, Malik A, Khalid M. (2004) Renal biometry and serum C – reactive protein levels in the evaluation of urinary tract infections, September, 2, 2004. <http://www.ijnephrol.com/janmar2004/10.htm>
70. Hellerstein S, Duggan E, Welchert E, Mansour F. Serum C-reactive protein and site of urinary tract infections. *J Pediatr* 1982; 100(1): 21-25.
71. Swaak AJG et al. Urinary B2 microglobulin in upper and lower urinary tract infections. *Lancet* 1979; 1: 805.
72. Fasth A, Hanson LA, et al. Autoantibodies to Tamm Horsfall protein associated with urinary tract infection in girls. *J Pediatr* 1979; 95: 54.
73. Kanwal KK, Heinz EL; Urinary tract infection. In Kanwal KK, Sudesh PM (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*. Singapore, Mc Graw Hill Book Co. 1992; 277-321
74. Dick PT, Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: A systematic overview. *J Pediatr* 1996; 128: 15-22
75. Sherwood T, Whitaker RH. Initial screening of children with urinary tract infections: is plain film radiography and ultrasonography enough? *BMJ* 1984; 288: 827.
76. Smellie JM, Rigden SPA, Prescod NP. Urinary tract infection: a comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child* 1995; 72: 247-250
77. Bjorgvinsson E, Majd M, Eggli KD. Diagnosis of acute pyelonephritis in children: comparison of sonography and 99mTc-DMSA scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1991; 157(3): 539-543.
78. Lavocat MP, Granjon D, Guimpied Y, et al. The importance of 99Tcm-DMSA scintigraphy in the follow up of acute pyelonephritis in children: comparison with urographic data. *Nucl Med Commun* 1998; 19(7): 703-710

79. Rushton HG, Majd M, Chandra R, Yim D. Evaluation of 99m technetium-dimercapto-succinic acid renal scans in experimental acute pyelonephritis in piglets. *J Urol* 1988 ;140:1169-1174.
80. Jakobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on 99m Technetium-dimercaptosuccinic acid scan at least five months after infection. *Acta Pediatr* 1997; 86(8): 803-807.
81. Fernandez-Menendez JM, Malaga S, Matesanz JL, Solis G, Alonso S, Perez-Mendez C. Risk factors in the development of early technetium-99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy lesions during first urinary tract infection in children. *Acta Pediatr* 2003; 92: 21-26.
82. Malhotra SM, Kennedy WA. Urinary tract infections in children: treatment. *Urol Clin N Am* 2004; 31: 527-534.
83. Nash MA, Seigle RL; Urinary tract infections in infants and children. In *Advances in Pediatric Infectious Disease*, Mosby Year Book Inc. Vol.11, 1996: 403-449.
84. Benador D, Neuhaus TJ, Papazyan JP, et al. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring. *Arch Dis Child* 2001; 84: 241-246.
85. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79-86.
86. Levchenko E, Lahy C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 878-884.
87. Aggarwal VK, Verrier JK, Asscher AW, Evans C, Williams LA. Covert bacteruria: Longterm follow up. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1284-1286.
88. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 1997; 144(5): 1171-1190.
89. Tekgöl S. (1998). Vezikoureteral Reflü. *Katkı Pediatri Dergisi*, 19(1), 42-49.

90. Smellie JM, Gruneberg RN, Leakey A, Atkin WS. Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: clinical aspects. *BMJ* 1976;2:203-206.
91. Stark H. Urinary tract infections in girls: the cost effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 174-177.
92. Winberg J. Renal functional studies in infants and children with acute nonobstructive urinary tract infections. *Acta Pediatr Scand* 1959; 48: 577-582.
93. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 888-89.
94. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin – a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25: 329-334.
95. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
96. Nylen ES, Snider RH, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hypercalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996; 312: 12-18.
97. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992; 24: 439-442.
98. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-1242.
99. Bohuon C, Assicot M, Raymond J, Gendrel D. Procalcitonin, a new marker of bacterial meningitis in childhood. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182: 1469-1477.
100. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1995/96; 1: 331-333.

101. Benoist JF, Mimos O, Assicot M, Edouard A. Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin Chem* 1998; 44: 1778-1779.
102. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-671.
103. Steinbarg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198-1210.
104. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-613.
105. Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1313-1316.
106. Sriskandan S, Cohen J. The pathogenesis of septic shock. *J Infect* 1995; 30: 201-206.
107. Wenzel RP, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 407-413.
108. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991; 338: 732-736.
109. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608.
110. Young LS, Proctor RA, Beutler B, McCabe WR, Sheagren JN. University of California/Davis interdepartmental conference on gram negative septicemia. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 666-687.
111. Atasever T, Özkaya O, Abamor E, Söylemezoğlu O, Buyan N, Ünlü M. 99m-Tc ethylene dicysteine scintigraphy for diagnosing cortical defects in acute pyelonephritis: a comparative study with 99m-Tc dimercaptosuccinic acid. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 967-970.

112. Benador D, Benador N, Slosman D, Nussle D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994; 124: 17-20.
113. Biggi A, Dardanelli R, Pomero G, Cussino P, Noello C, Sernia O, Spada A, Camuzzini G. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 733-738
114. Smellie JM, Rigden SPA. Pitfalls in the investigation of children with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1995; 72: 251-258.
115. Donoso G, Lobo G, Arnello F, et al. Tc 99m DMSA scintigraphy in children with a first episode of acute pyelonephritis: correlation with laboratory tests, echography and the presence of vesico-ureteral reflux. *Rev Med Clin* 2004; 132(1): 58-64.
116. Ilyas M, Mastin ST, Richard GA. Age-related radiological imaging in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 30-34.
117. Rosenberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study. *J Urol* 1992; 148: 1746-1749.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ