1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyonlarından biridir[1-6]. İlk bir yaşta erkeklerde (% 3.7) kızlara (% 2) oranla daha sık görülür ancak bir yaştan sonra kızlarda görülme oranı artar[1,2,6]. Yedi yaşa kadar erkeklerin % 2'si, kızların ise % 8'i en az bir kez İYE geçirmektedir[4]. İnfant ve çocukların %30'u ilk enfeksiyonu takiben 6-12 ay içinde tekrar enfeksiyon geçirmektedir ve bu enfeksiyonlar konjenital üriner sistem anomalilerine (CAKUT) eşlik edebileceğinden görüntüleme gerektirir[1]. İki ay ve altındaki hastaların 39°C ve üzeri ateşle olan hastane başvurularında İYE oranı % 9 bulunmuştur[2-4]. Bu hasta grubunda ürosepsis ve renal parankimal hasar riski artmıştır, bu nedenle dikkatli takip ve tedavi edilmelidir[1,5].

Belirti ve bulgular İYE'da yaş gruplarına göre değişmekle birlikte genellikle nonspesifiktir[3,4,6]. Yaşa ve tutulum bölgesine göre değişen kliniklerde görülebilmekte olup ateş özellikle bebeklerde tek bulgu olabilir[2,4]. İdrar yolu enfeksiyonları lokalizasyonuna göre *sistit ve piyelonefrit* olarak tanımlanır[2]. Piyelonefrit; renal parankimal enfeksiyonu tanımlamakta olup karın ya da yan ağrısı, ateş, halsizlik, bulantı, kusma gibi bulguların bir ya da birkaçı ile karakterizedir. Piyelonefrit parankimde inflamasyon ve parankim hasarına yol açabilir[1,2,4]. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi önemlidir. Sistit ise mesane duvarının inflamasyonu olup sık ve/veya az idrara çıkma, dizüri, yeni başlayan üriner inkontinans, suprapubik ağrı ve kötü kokulu idrarla karakterizedir, genellikle ateş eşlik etmez ve renal hasara sebep olmaz [1,2,4].

İnfant ve erken çocukluk çağında geçirilen İYE'larını takiben renal skar oranı artmıştır[1,2,4]. Ateşli İYE'nun akut döneminde bakılan Teknesyum^{99} dimerkaptosüksinik asid sintigrafisinde (Tc^{99}-DMSA) % 85 hastada hipoaktif alan görülmüş olup bu hastaların %10-40'ında bu tutulumun skar ile sonuçlandığı gösterilmiştir[1,4,5]. İlk kez İYE geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada enfeksiyonu takiben bir ya da iki ay içinde % 15 hastada renal skar saptanmıştır[6]. Uzun dönemde tekrarlayan piyelonefrite sekonder; renal skar, proteinüri, glomerüloskleroz, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ve daha sonra kronik böbrek hastalığına (KBH) varabilen birçok komplikasyon görülebilmektedir[4,5].

İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesinde erken dönemde tanının konması ve etkili tedavinin başlatılması önemlidir[1,2,5]. Erken dönemde piyelonefrit ya da skar gelişimi halen kullanılmakta olan basit ve acil tetkiklerle öngörülememektedir. İdrar kültürü sonucu beklenirken hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Bazı mikroorganizmalar ampirik tedavide tercih edilen antibiyotiklere karşı dirençli olabilir ve bu durumda hastanın tedavisi için zaman kaybedilebilir. Bu nedenle son yıllarda İYE'nun erken tanısı için farklı belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Eğer dirençli mikroorganizmaların varlığı öngörülürse etkin tedavi daha erken başlanabilecektir. Piyelonefrit varlığından şüphe duyulursa hastanın takibi daha yakın yapılabilir ve böylece oluşabilecek komplikasyonlara daha erken müdahale edilebilir. Antimikrobiyal peptitler bu amaçla üzerinde çalışılan belirteçlerdendir. Üriner sistemde varlıkları ve fonksiyonları kanıtlanmış olan antimikrobiyal peptidlerin in-vivo ve in-vitro ortamlarda bakterisidal etkileri kanıtlanmıştır. Bu proteinlerden özellikle katelisidinin eksikliğinde dirençli İYE geçirme ve özellikle piyelonefrit sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum katelisidin proteininin dirençli mikroorganizmaları saptamada ve üst üriner sistem enfeksiyonlarını öngörmede etkili olabileceğini düşündürmektedir. İdrar yolu enfeksiyonlarının tanısında idrar katelisidin düzeyleri (İKD) ile ilgili erişkinlerde az sayıda çalışma olmakla birlikte çocuklarda yapılmış fazla çalışma yoktur[7-10].

Bu çalışmayla İKD ölçülerek İYE'nun erken tanısı ve dirençli mikroorganizma varlığını öngörmedeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEMİN EMBRİYOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

Böbrekler retroperitoneal, onikinci torakal ve üçüncü lumbal vertebralar arasında yerleşmiştir. Korteks, medulla ve hilustan oluşur. Nefron adı verilen fonksiyonel alt birimler bir glomerül ve tübüllerden oluşur. Nefronların % 85'i kortikal ve % 15'i jukstamedüller yerleşimlidir[11,12].

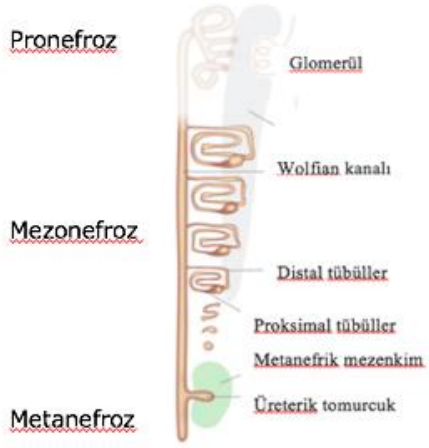
Fetal hayatta böbreklerin oluşumu 4-5. Haftalarda başlar ve yeni nefron oluşumu 32-34 haftaya kadar devam eder. 34. haftadan sonra nefron oluşmamakla birlikte var olan nefronlar yapıca büyür ve üç boyutlu son halini alırlar. Doğumda

oluşmuş olan toplam nefron sayısı 200.000-1.800.000 adet arasında değişmektedir. Matür böbrek nefron kaybını yeni nefron oluşumu ile kompanse edemez. Bu nedenle doğumdaki nefron sayısı uzun dönem böbrek sağlığını yansıtır. Nefron sayısındaki azalmalar KBH ve hipertansiyon ile ilişkilidir[12-15].

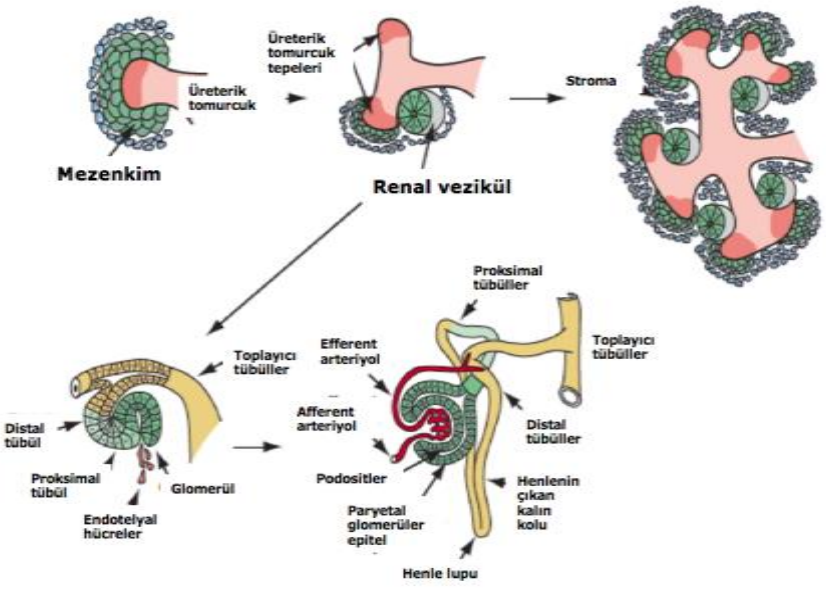
Böbreklerin oluşumu ve formasyonu birbirini izleyen üç gelişim basamağında incelenebilir; diferansiasyon, morfogenez ve regülasyon. Diferansiasyonda prekürsör germ tabakalarından matür ve spesifik hücreler oluşur. Morfogenezde ise spesifik hücreler birbirleri arasında bağlantılar oluşturarak fonksiyonel yapılara dönüşürler. Son olarak programlanmış apoptoz ile hücre sayıları regüle edilir. Tüm bu basamaklar bazı özelleşmiş sinyal molekülleri ve transkripsiyon faktörleri (Osr1, Pax2, Lhx1, Gata3 vb) tarafından yönetilir. Bu faktör ve moleküllerin genetik mutasyonlara bağlı fonksiyonlarında tam veya tama yakın kayıp olursa konjenital üriner sistem anomalileri ortaya çıkar[16,17]. Ayrıca son zamanlarda üzerinde yapılan çalışmaların arttığı bazı epigenetik faktörlerin de önemli rollerinin olduğu kanıtlanmıştır. Bunlara en çarpıcı örnek hayvan çalışmalarında ortaya çıkan vitamin-A eksikliği ve nefron sayısındaki azalma ilişkisidir[13,18,19].

Mezoderm; gastrulasyon sırasında oluşan üç embriyonik yapraktan biridir. Böbrekler; posterior abdominal hattaki orta mezodermden gelişir. Embriyogenez üç aşamada tamamlanır; pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. (Şekil 1) Pronefroz; 4. haftada beliren ortalama onlu hücre topluluğundan oluşur. Mezonefroz ise 4. haftanın sonunda oluşmaya başlar ve uzantısı olan mezonefrik kanal (Wolfian kanalı) ise kaudal yönde ilerleyerek kloakayla birleşir. Metanefroz; embriyogenezin son basamağıdır ve böbreğin tüm kısımları olgun hallerini alırlar. Bu evrede iki ana doku grubundan farklılaşma olur; üreterik tomurcuk ve metanefrik mezenkim. 5. Haftada mezonefrik kanalın kaudal tarafından üreterik tomurcuk ve onu çevreleyen nefron progenitörleri metanefrik mezenkim görülür. Üreterik tomurcuktan; toplayıcı tübüller, renal kaliksler, renal pelvis ve üreterler oluşur. Metanefrik mezenkim ise epitelyal hücrelere; onlar da matür nefronu oluşturan paryetal hücreler, glomerüllerin podositleri, proksimal kıvrımlı tübüller, inen ve çıkan Henle lupu ve distal kıvrımlı tübülleri oluşturur. (Şekil 2) Metanefroz oluşumuyla eş zamanlı üreterik tomurcuktan mesane farklılaşımı gerçekleşir. Oluşan glomerül yapısı 9. haftada tam olmasa da

fonksiyon görmeye başlar, yaşla orantılı olarak artar ve erişkin glomerüler filtrasyon kapasitesine ulaşır[13,20].



Şekil 1. Böbreğin gelişim evreleri



Şekil 2. Metanefrozun farklılaşması

Üreterik tomurcuğun çevresinde oluşan metanefrik mezenkim ve epitelyal/endotelyal hücrelere dönüşen renal vezikül̈er şekilde görülmektedir. Renal vezikülde oluşan yarıkla virgül benzeri yapı meydana gelir ve sonrasında tübüller farklılaşır.

2.2. İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyonlarındandır[1-6]. Tekrarlayan İYE geçiren çocuklarda renal skar, hipertansiyon ve KBH gelişebilir.

İdrar yolu enfeksiyonları tutulum bölgesine göre alt ve üst üriner sistem enfeksiyonu şeklinde sınıflandırılabilir. Sistit alt üriner sistem enfeksiyonu olup mesane mukozasının inflamasyonu ile karakterizedir. Başlıca semptomları; dizüri, idrarda kötü koku ve koyu renk değişimi, karın ağrısı, mide bulantısı, halsizlik ve idrar alışkanlıklarında yeni başlayan değişimdir (kaçırma, damlatma, sık sık tuvalete gitme vb). Üst üriner sistem enfeksiyonlarına piyelonefrit denir. Asendan veya hematojen yolla mikroorganizmanın böbreklere invazyonu ve buna sekonder parankim inflamasyonu şeklinde tanımlanabilir. Başlıca semptomları; sistit semptomlarına ek olarak yan ağrısı, ateş, genel durumda bozulma gibi sistemik yayılımı destekleyen bulgulardır[1-3,5,6,17,21-24].

Asemptomatik bakteriüri de sık görülen klinik durumlardan biridir. İdrar analizinde ve hastanın kliniğinde özellik olmaksızın idrar kültüründe anlamlı üreme olmasını ifade eder. Okul öncesi dönemde tuvalet eğitimi olan kız çocuklarında yaygın görülür. Bu tanı konulmadan önce semptomlar açısından hasta tekrar dikkatlice sorgulanmalıdır, hasta veya hasta yakınından alınan hikaye bu açıdan yetersiz olabilir. Özellikle infantil çağda piyüri olmadan idrar kültüründe üreme olabileceği, bu dönemde semptomların nonspesifik olabileceği ve yeterince açık ifade edilemeyeceği akılda tutulmalıdır[3,5,6,21,22].

İdrar yolu enfeksiyonları; komplike/komplike olmayan, febril/afebril, ilk/tekrarlayan şeklinde de sınıflandırılabilir. Komplike İYE tanımlamasında; toksik görünüm, idrar miktarında azalma, abdominal kitle varlığı, kreatininde artış, septisemi, 48 saat içinde antibiyotiğe yanıtsızlık ve Escherichia coli (E. coli) dışı etkenlerin varlığı mevcuttur. Tekrarlayan İYE ise 2 veya daha fazla piyelonefrit; bir kez piyelonefrit ve birkaç kez sistit; 3 veya daha fazla sistit geçirilmesi olarak tanımlanabilir [3,5,17,21].

2.2.1. Epidemiyoloji

Yenidoğan döneminde erkekler kızlara göre daha çok etkilenirler ve sünnetsiz erkek bebeklerde oran daha da artar. Üç ayın altında sünnetli erkek bebeklerde insidans % 2.4 iken sünnetsiz olanlarda % 20.7'dir. Kızlarda ise bu oran % 7.5'dir. Yenidoğanlarda bakteriüri insidansı % 1-1.4 arasında olup erkek/kız oranı 2.8-5.4/1 arasındadır. Asemptomatik bakteriüri ise infantların ortalama % 0.4'ünde saptanmıştır. Prematürelerde term bebeklere göre 3 kat daha fazla görülür. Süt çocukluğu döneminde semptomlar spesifik olmadığından gerçek insidans bilinmemektedir. Ateş şikayetiyle acile başvuran iki ayın altındaki hastalarda % 9 oranında İYE görülmüştür[1-3,5,6,17,21-23].

İlk yedi yaşa kadar kızların % 8'i erkeklerin ise % 2'si hayatlarında en az bir kez İYE geçirdiği kabul edilmektedir. Ateşle başvuran ve iki yaştan büyük çocuklarda ise insidans % 8 saptanmıştır[1-3,5,6,22,23].

2.2.2. İdrar yolu enfeksiyonlarında fizyopatogenez

İdrar yolu enfeksiyonuna yol açan mikroorganizmalar üriner sisteme asenden yolla ya da hematojen yolla ulaşırlar. Hematojen yolla oluşan enfeksiyonlar tüm İYE'larının % 1'den azını oluşturur ve özellikle sepsis ile birliktedir. Sıklıkla piyelonefrit, renal ya da perinefritik abseye yol açarlar. İdrar yolu enfeksiyonlarının çoğu asenden yolla oluşur ve etken sıklıkla gram negatif barsak florası bakterileridir. Asenden yolla üretraya ulaşan mikroorganizmalar asemptomatik bakteriüri, sistit ya da piyelonefrite yol açabilir. Konağa ve mikroorganizmaya ait bazı faktörler İYE gelişimini kolaylaştırır [1-3,5,22,23].

i. İdrar yolu enfeksiyonunda konağa ait faktörler

Çocuklarda anatomik, fonksiyonel faktörler ve davranış alışkanlıkları İYE gelişimini kolaylaştırabilir. Üretral meatusun rektuma yakın komşuluğu sebebiyle enterik bakterilerin üriner sistem ile sürekli teması kaçınılmazdır. Buna rağmen üretral meatus dışında üretra, mesane, üreterler ve böbrekler tamamen steril kabul edilmektedir. Sterilite; normal üriner endotelyal tabaka ve bazı eliminasyon mekanizmalarıyla sağlanmaktadır. Bu yüzdendir ki asendan yolla üriner sisteme

giren mikroorganizmalara mononükleer inflamatuar yanıt eşlik etmemekte ve steril idrarda bu hücrelere rastlanmamaktadır. Söz konusu mekanizmaların herhangi bir basamağında ortaya çıkan bozuklukta (özellikle yapısal malformasyonlar) bakteriler elimine edilemedikleri için enfeksiyonlara açık hale gelmektedirler[8,22,25].

Bakteriyel invazyona karşı anatomik / fiziksel bariyerler (böbreklerden üretraya idrar akımı, mesanenin refleks kontraksiyonu, üroepitel ve adhezyon molekülleri), kimyasal (idrar ph, üriner proteinler) ve immünolojik (kompleman sistemi, sitokinler, kemokinler, antimikrobiyal peptidler) mekanizmalar üriner enfeksiyonlara karşıt doğal savunmanın basamakları olarak sayılmaktadır[8-10]. İdrar yolu enfeksiyonunda konağa ait faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Üriner sistemde idrar akımında staz yaratan fonksiyonel ya da anatomik, konjenital ya da edinsel bozukluklar İYE gelişimini kolaylaştırır. Konjenital bozukluklar içinde en sık görülenler üreteropelvik bileşke darlığı (UPJD) ve vezikoüreteral reflüdür (VUR) [8,11,15,16]. Nörojen mesane ve üriner sistem taşları da idrar akımında staza yol açarak İYE'nu kolaylaştırır [11,22].

Tablo 1. İdrar yolu enfeksiyonu gelişiminde konağa ait risk faktörleri

Alt / üst üriner sistemde idrar akımında bozukluk
Fimozis, sünnet derisi, meatal darlık, nörojen mesane, taş
Koruyucu fiziksel / kimyasal faktörler
pH değişimi, yoğun antibiyotiklere bağlı periüretral floranın kaybı, toksinler
Hücresel koruyucu nitelikteki faktörler
IgA salınımının azalması, glikozaminoglikanlar, adezyon molekülleri (Tamm-Horsfall proteini vb)
Üriner sistem anomalileri
Vezikoüreteral reflü, üreteropelvik bileşke darlığı, posterior üretral valv vb.
Hasta bağımlı risk faktörleri
Kız cinsiyet, işeme disfonksiyonu, hijyen, kabızlık, seksüel aktivite vb.

Mesane üroepiteli ve üzerinde bulunan mukus tabakası dış ortamdan gelen mikroorganizmalar için ilk bariyer görevini görür ve yoğun glikozaminoglikan içermesiyle özeldir. Epitel hücreleri birbirine adhezyon molekülleriyle sıkıca bağlıdır ve hacim değişikliklerine kolaylıkla adapte olurlar. Kronik irritasyona sebep olabilecek enfeksiyonlar, pH değişiklikleri (özellikle düşük pH düzeyleri), bazı

kimyasallar, ilaçlar ve toksinler mesane epiteline zarar verebilir. Hasarlı epitel varlığında ilk basamak bariyer ortadan kalktığı için enfeksiyon görülme ihtimali artar[8,11].

Sitokin ve kemokinler her enfeksiyonda olduğu gibi üriner enfeksiyonların patogenezinde de önemli rol oynamaktadırlar. TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 proinflamatuar mediatörler olup piyelonefritte böbrek dokusunda artmış oranda bulunmuştur. İdrar IL-6 seviyelerinin de skar gelişimi ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Nötrofil göçünü sağlayan en önemli kemokin IL-8 olup; yapılan çalışmalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında IL-8 reseptör ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir[3,11,26].

İnflamatuar sürecin en önemli basamaklarından biri de kompleman sistemidir. Birçok enfeksiyon grubunda olduğu gibi idrar yolu enfeksiyonlarında da eksiklikleri yaygın ve ciddi enfeksiyonlara yol açar. Mikroorganizmalar kompleman sistemini klasik ve alternatif yoldan aktive ederler. Bakteri opsonizasyonu oluşurken aynı anda doku hasarına da sebep olabilmektedir. Kompleman eksikliklerinde veya sistemin herhangi bir basamağında fonksiyon kaybı olduğunda özellikli kapsüllü mikroorganizmalara olan duyarlılık artmaktadır[8,25].

ii. Antimikrobiyal peptidler

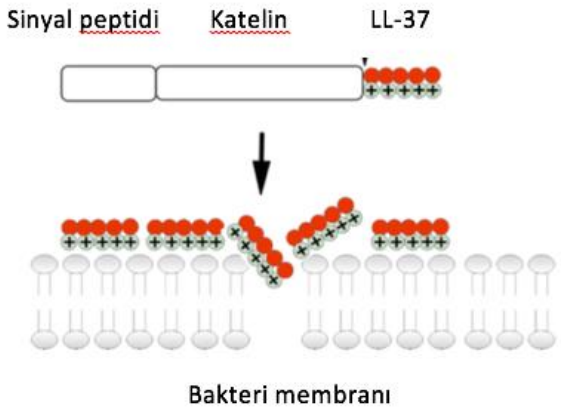
Üriner sistemde antimikrobiyal görevleri olan birçok protein bulunmaktadır. En çok bilinenleri; Tamm-Horsfall, sekretuar immünoglobulin A, laktoferrin, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, β-defensin 1-2-5, katelisidin, hepsidin ve ribonükleaz-7 olarak sayılabilir. Bunlardan Tamm-Horsfall proteini (THP) henle kulpundan idrara sekrete olur ve epitelyal yüzeyi örterek bakterilerin adhezyonunu engeller. Yapılan bir çalışmada üriner sistemlerinde THP bulundurmayan farelerin mesanelerinden enjekte edilen E. coli'nin daha geç temizlendiği ve hatta kronik sistite yol açtığı gösterilmiştir. Tamm-Horsfall proteini aynı zamanda dendritik hücre maturasyonunu uyararak proinflamatuar rol oynamaktadır[8,22].

Laktoferrin ve lipokalin isimli proteinler de bakterilerin kullandıkları mikrobesinleri (özellikle demiri) bağlayarak hayatta kalmalarını dolayısıyla üremelerini engeller. Laktoferrin; distal toplayıcı tubuluslardan salgılanır ve direkt bakterisidal etkisi de mevcuttur. Laktoferrin salınımını uyaran faktörler tam olarak

bilinmese de iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı artışın epitelyal onarımı sağladığını düşündürmektedir[8].

Katelisidin

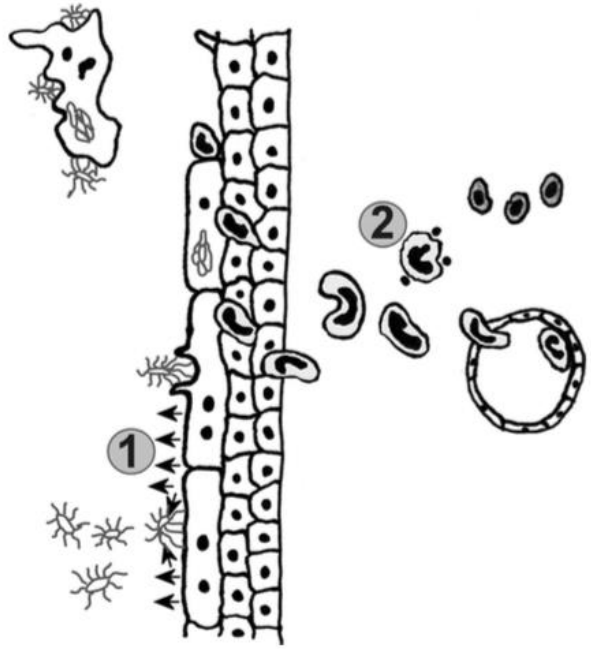
İnsanlarda immünolojik hücrelerde ve epitelyal hücrelerde eksprese olduğu kanıtlanmış iki antimikrobiyal peptid ailesi mevcuttur; defensinler ve katelisidinler. Katelisidin son yıllarda önemi daha iyi anlaşılan antimikrobiyal peptidler içinde en iyi bilinenlerden biridir. Çeşitli dokularda birçok defensin türü olmakla birlikte sadece bir tür katelisidin bulunmaktadır ve biyoaktif metaboliti olan LL-37 ile fonksiyon gösterir. LL-37 ismi N-terminal aminoasitleri olan lösin-lösin ve 37 adet aminoasit içermesinden gelmektedir. Fizyolojik koşullarda amfipatik ve α-helikal yapıya sahiptir. Bu özgün yapısıyla bakterilerin negatif yüklü dış membranlarına bağlanarak hücre lizisine yol açmaktadırlar (Şekil 3). Katelisidin aynı zamanda bakteriyel biyofilm (özellikle E. coli fimbrialarının CsgA sub-ünitelerine bağlanarak) oluşumunu engeller. Adaptif ve doğal immün sistemin uyarılmasında bir çok basamakta düzenleyici görev görür[7-10,25,27-31].



Şekil 3. Katelisidinin aktif molekülüyle lizis oluşturması

Katelisidin üriner sistemde ürotelyal hücrelerden ve tübüllerden salgılandığı bilinmektedir. Sağlıklı durumda epitelyal hücreler çok düşük miktarlarda bazal katelisidin üretirler ve buna bağlı olarak idrarda az miktarda saptanabilir. Üropatojenle temastan sonra dakikalar içinde düzeyi artar. Nötrofil göçü ve antikor oluşumuna kıyasla oldukça hızlı oluşan bu tepki üriner sistemdeki ilk basamak

savunma olduğunu kanıtlamaktadır (Şekil 4). Ancak sürekli az miktarda üretilerek salgılanan katelisidinin direnç gelişimine neden olabileceği konusunda şüphe oluşturmaktadır[7,10,28,30,31].



Şekil 4. Katelisidinin üriner enfeksiyonlarda ilk basamak savunma mekanizması
Şekilde solda üriner sistem lümeni, sağda ise damar yatağı görülmektedir. Asendan yolla üriner sisteme giren patojenler üroepitelyumdan salınan katelisidinler tarafından engellenerek birinci basamak savunmayı, diğer yandan ise dolaşımdan gelen nötrofillerin göçü ikinci basamak savunmayı oluşturur.

Üriner sistemde katelisidinin koruyucu önemi konusunda yapılan çalışmalarda katelisidin fakir fareler kullanılarak önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Bu farelerin belirgin bir şekilde idrar yolu enfeksiyonlarına daha açık oldukları görülmüştür. Deneysel oluşturulan sistitte katelisidinin epitel hücreleri nötrofil/makrofajlar tarafından salınmakta olduğu gösterilmiş olmakla birlikte nötropeni durumunda ilk pik miktarın değişmediği gösterilmiştir. Nötrofillerin granüllerinde büyük miktarlarda depolanan katelisidinin geç fazda etkili olduğu düşünülmektedir[7,10].

Üropatojenlerin katelisidin sensitivitesine göre üriner enfeksiyonun şiddeti değişmektedir. İnvazif enfeksiyonlara özellikle piyelonefrite yol açan suşların katelisidine dirençli olduğu gösterilmiştir[32]. Ayrıca İYE geçiren hastalardan alınan

fekal E. coli suşlarının sağlıklı kişilerdeki suşlara göre daha dirençli olduğu gösterilmiştir[7,10,30,33].

Katelisidin, ortaya çıkarılan birçok bakterisidal ve bakteriyostatik etkileri dolayısıyla olası bir tedavi aracı olarak görülmüş ancak vücuttaki biyoyararlanımının düşük olmasından dolayı klinik uygulamaya girememiştir[34]. Ancak endojen uyarılmasının mümkün olduğu düşünülerek birçok molekül üzerinde çalışılmış ve katelisidin düzeyinde artış gözlenen bazı maddeler bulunmuştur. Bunların başında; vitamin-D ve analogları, östrojen, çinko, bütirat ve fenilbütirat gelmektedir. Katelisidin düzeyindeki artışın büyük ölçüde nötrofiller, gastrointestinal sistem ve ciltten olduğu gözlenmekle birlikte vitamin-D'nin (25-hidroksikolekalsiferol) üroepitelyal katelisidin salınımını uyardığı gösterilmiştir. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca vitamin-D kullanımı sonrasında malignite şüphesi sebebiyle yapılan böbrek biyopsilerinde daha fazla miktarlarda ve bakterisidal etkinliği daha yüksek katelisidin saptanmıştır. Başka bir çalışmada premenopozal dönemde tekrarlayan İYE geçiren kadınlarda sağlıklı kontrollere göre idrar katelisidin miktarları düşük saptanmıştır. Çocuklarda vitamin D ve katelisidin ilişkisi iyi bilinmemekte, konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir[7,9,10,35-37].

iii. Ürogenital flora elemanları

Her insan özellikle gastrointestinal sistem ve cilt üzerinde birçok bakteri barındırır. Bakterilerin metabolizma ve immünite üzerine önemli etkileri mevcuttur ancak bazı durumlarda patojen hale dönüşebilirler[8].

Üriner sistem distal üretra ve üretra ağzı dışında sterildir. Periüretral bölge aerobik ve anaerobik bakterilerle kolonizedir. Flora elemanlarının değişimi idrar yolu enfeksiyonlarını kolaylaştıran ilk basamaktır[3-5,12,23,25].

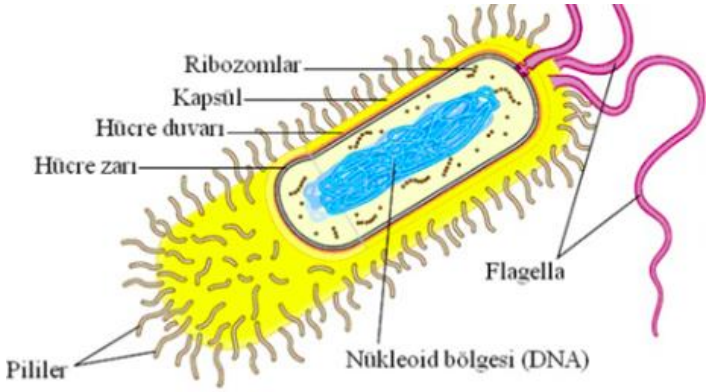
Vajinal flora yaşa, pH seviyelerine ve hormonal değişimlere göre farklılık gösterir. Yaşamın ilk ayında (ph ortalama 5 iken) kız çocuklarda vajinal florayı ağırlıklı olarak laktobasiller oluşturur. Glikojen sekresyonu puberteye kadar giderek azalır ve buna ikincil pH düzeyleri de artar. Bu süreçte difteroidler, stafilokoklar, streptokoklar ve *E. coli* (pH ortalama 7 iken) ön planda florayı oluşturur. Pubertede glikojen sekresyonu tekrar artış gösterir; pH tekrar azalır. Böylece flora erişkin haline laktobasiller, corynebacterium, peptostreptokok, stafilokok ve bacteriodes

şeklinde değişim gösterir. Mantarlar (candida ve torulopsis) % 10-30 oranda florada bulunabilir ve bu bireylerde fungal vulvovajinit riskini artırır[8].

Anterior üretrada ise *S. epidermidis*, enterokoklar ve difteroidler sıklıkla bulunur; % 10-30 oranda *E. coli*, proteus ve patojen olmayan neisseria suşları florada saptanabilir. Bu yoğun normal bakteriyel floradan nedeniyle idrar kültürü alınırken çok titiz olunmalı, yanlış yöntemle veya hatalı alınırsa (özellikle orta akım örneklerde) üç veya daha fazla bakteri içeren yanlış pozitif sonuçlar çıkabilir[3,5,8,12].

iv. Mikroorganizmaya ait faktörler

Savunma mekanizmalarına karşı gelebilmek için üropatojenlerin morfolojik yapılarında bazı özel oluşumlar yer almaktadır. Bu yapılardan biri fimbria olup mikroorganizmanın üroepitelium üzerine daha iyi yapışmasını sağlar. Bir diğeri olan flagella ise mikroorganizmanın böbreğe doğru asendan göçünü kolaylaştırır (Şekil 5). Tüm bu oluşumlar sayesinde bir üropatojen öncelikle üroepitelyal hasar yaparak invaze olur, intrasellüler yaşama uyum sağlar, hızlıca bölünerek çoğalır ve bunların sonucunda sistit bulguları ortaya çıkar. Özellikle enterik floradan kaynaklanan gram negatif üropatojenler üriner sistemde hayatta kalıp çoğalabilmeleri için yeterli konsantrasyonda demire gereksinim duyarlar. Bu metabolik ihtiyaç için hücre içine siderofor adında ve demir depolamaya yarayan granüler yapılar sentezlenir ki intrinsik direnci artıran bu yapıların varlığı antimikrobiyal mekanizmaların demir kullanan bakterilere karşı bir engel oluşturduğuna işaret etmektedir[25-27,33].



Şekil 5. Escherichia coli'nin yapısı

Üriner enfeksiyon sırasında oluşan inflamasyon birbirini izleyen üç basamakta incelenebilir; üroepitelyal hücre aktivasyonuyla birlikte inflamatuar mediatörlerin salınımı, mononükleer hücrelerin kemotaksisi ve invazyona sekonder harabiyet. İnflamasyon sırasında oluşan renal hasar büyük ölçüde inflamatuar yanıta sekonder oluşmaktadır[22,26].

Patojen mikroorganizmalar

Çoğunlukla enterik ve/veya periüretral floraya ait bakteriler idrar yolu enfeksiyonlarından sorumlu tutulmaktadır. Özellikle gram negatif bakteriler baskındır. İlk idrar yolu enfeksiyonlarının %90'ından ve tekrarlayan İYE'larının ise % 75-90'ından E. coli sorumludur. E. coli'yi proteus, klebsiella ve enterokoklar izlemektedir (Tablo 2)[1,2,5,6,17,21,23].

Patojenler yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterirler. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde İYE'larının % 79'unda E. coli, % 7'sinde Pseudomonas, % 4'ünde ise Proteus görülmekle birlikte diğer yaş gruplarından farklı olarak vajinal yolla bulaşarak hematojen yolla İYE'na sebep olan grup B streptokoklar unutulmamalıdır. Oyun ve okul çağında ise büyük çoğunlukta E. coli olmasına karşın puberte evresinde ve hemen öncesinde stafilokoklar da listeye eklenir[1,5,6,17,21-23].

Özellikle kateterize olan, diabetes mellitus tanılı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan ve uzun süre sonda takılı olan hastalarda fungal enfeksiyonlar da görülebilmektedir. Mantarlar arasında en sık etken Candida'dır. Bakteriler ve mantarlar dışında Chlamidya , Ureoplasma ve virüsler (özellikle adenovirüs tip 2) nadir görülen etkenlerdendir[1,2,5,17,21,23].

Tablo 2. İdrar yolu enfeksiyonuna yol açan patojenler

1. Bakteriler **Gram-negatif mikroorganizmalar** *Escherichia coli*, citrobacter, enterobacter, *Gardnerella vaginalis*, klebsiella, serratia, *Morganella morganii*, proteus, providencia, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhea* **Gram-pozitif mikroorganizmalar** *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, streptokoklar
2. Diğer mikroorganizmalar Mantarlar (candida, blastomyces, *Koksidioides immitis*) *Chlaymdia trachomatis* *Ureaplasma urealyticum* *Mycobacterium tuberculosis* Virüsler (özellikle adenovirüs)

2.2.3. İdrar yolu enfeksiyonunda tanı basamakları

İdrar yolu enfeksiyonu tanısında hikaye, fizik muayene ve idrar tetkiki sonucunun değerlendirilmesi büyük önem taşır. Tam kan sayımında lökositoz ve c-reaktif proteinin artışı daha çok piyelonefriti düşündürür. Biyokimyasal tetkikler kliniği kötü giden hastalarda kontrol edilmelidir. Elektrolit imbalansı ve akut böbrek hasarı görülebilir, tedavi bu tetkiklere göre şekillenmelidir[3,5,6,17,21,22].

i. Hikaye

Özellikle okul çağında ve ergenlerde hastanın kendisinden semptomların sorgulanması, kendini ifade edemeyen hastalarda ise ailenin gözlemleri tanıda büyük önem taşımaktadır. Bu sorular semptomlara yönelik olmalı; lokalizasyon, süre ve komplikasyonları sorgulanmalıdır[5]. İdrar yolu enfeksiyonu düşünülen çocuklarda özellikle sorgulanması gereken durumlar şunlardır:

- Karın ağrısı, yan ağrısı, dizüri, idrar renginde ve kokusunda değişiklik, mide bulantısı, kusma, iştahsızlık semptomlarının bir ya da birden fazlasının varlığı
- İşeme ve defekasyon alışkanlıklarında değişiklik (özellikle idrar kaçırma, damlatma, sık tuvalete gitme ve yeni ortaya çıkan kabızlık)

- Ateş
- Şikayetlerinin ne kadar süreyle var olduğu
- Daha önce İYE geçirip geçirmediği
- Üriner sistem anomalisi varlığı
- Antenatal görüntülemelerde üropati şüphesi
- Erkek bebekse idrar akım şiddetinin görece derecesi
- Sünnet öyküsü
- Geçirilmiş operasyon
- Ailede böbrek hastalığı olması

ii. Klinik ve muayene bulguları

Yaşa ve cinsiyete göre semptomlar değişmektedir. Özellikle iki yaş altı infantlarda ve tuvalet eğitimi olmayan çocuklarda odağı belirlenemeyen ateşte mutlaka idrar tetkiki yapılmalıdır. Sünnetsiz erkek bebeklerde enfeksiyon riskinin artacağı unutulmamalıdır[6]. Yenidoğan döneminde İYE bulguları nonspesifiktir. Büyük çocuklarda semptom ve bulgular daha belirgindir[1,2,4-6,17,21-23,33]. Tablo 3'de yaş gruplarına göre İYE semptomlar ve bulguları sıralanmıştır.

Tablo 3. İdrar yolu enfeksiyonunda yaş gruplarına göre bulgular

Yaş grubu		**Semptom ve bulgular (görülme sıklığına göre)**		
		Sık görülen ----------> Az görülen		
<3 ay infantlar		Ateş Kusma Letarji İrritabilite	Beslenememe Tartı alamama	Karın hassasiyeti Hematüri Kötü kokulu idrar Sarılık
>3 ay infantlar ve çocuklar	Konuşamayan	Ateş	Karın hassasiyeti Kusma Beslenememe	Letarji İrritabilite Hematüri Kötü kokulu idrar Tartı alamama
	Konuşabilen	Disüri Pollaküri	Disfonksiyonel işeme Yeni gelişen kabızlık Karın ağrısı Yan ağrısı	Ateş Halsizlik Kusma Hematüri Kötü kokulu idrar Bulanık idrar

Fizik muayenede ateş odağı olabilecek diğer sistem muayeneleri dikkatlice yapılmalıdır. Glob vezikale, ağrılı ve ele gelen böbrekler, kabızlığa bağlı fekalitler, ürogenital sistemde anomali (hipospadias, inmemiş testis, sakral bölge lezyonları vb), labial adhezyon, fimozis, sakral agenezi / disgenezi muayene ile saptanabilir. Yenidoğanlarda dikkati çekebilecek hipotonisite, reflekslerin kaybı, ishal, kabızlık ve sarılık gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Septik şok nadirdir, ateşli idrar yolu enfeksiyonları infantil yaş grubunda özellikle 3 ayın altındaki bebeklerde ürosepsis olarak seyredebilir. Alt üriner sistem enfeksiyonunda karın ağrısı ve suprapubik hassasiyet, üst üriner sistem tutulumunda ise kostovertebral hassasiyet görülebilir[3,5,7,21].

iii. Tam idrar analizi ve idrar kültürü

Hızlı idrar analizi (idrar analiz çubuğu ve/veya mikroskobik inceleme) halen tanı için en sık kullanılan ve tercih edilen yöntemdir. Bu analizle lökosit esteraz, eritrosit, pH, nitrit ve protein ölçülebilmektedir. Lökosit esteraz (LE) İYE düşünülen hastalarda tek başına en sensitif testtir. İdrarda lökosit varlığını gösterir ve santrifüje edilmemiş idrarda ortalama 10/µl; santrifüj edilmiş idrar da ise 5/µl lökosit varlığında pozitifleşir. Mikroskobik analiz varlığında lökosit esteraz değil lökosit ve bakteri miktarı daha değerlidir. Nitrit (Nt) ise daha spesifik ancak sensitivitesi düşüktür. İdrarda bulunan özellikle gram negatif mikroorganizmalar tarafından nitratın nitrite dönüştürülmesiyle oluşur. Taze idrarlarda (özellikle 30 dakikanın altında bekleme süresi) ve gram pozitif mikroorganizmalarla oluşan idrar yolu enfeksiyonlarında negatif görülür. Nitrit ve lökosit esteraz negatif idrar analizi %99 oranda İYE'nu ekarte etmektedir. Ancak özellikle iki ayın altındaki infantlarda piyüri olmadan İYE olabileceği unutulmamalıdır[1-6,17,21-23,32]. Tam idrar analizi bulgularının sensitivite ve spesifite oranları Tablo 4'de belirtilmiştir.

Tablo 4. İdrar analizinin tanısal değeri

Test	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**
Lökosit esteraz (LE)	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitrit (Nt)	53 (15-82)	98 (90-100)
LE / Nt pozitif	93 (90-100)	72 (58-91)
Mikroskobik incelemede lökosit	73 (32-100)	81 (45-98)
Mikroskobik incelemede bakteri	81 (16-99)	83 (11-100)
LE / Nt / mikroskopi pozitif	99.8 (99-100)	70 (60-92)

İdrar mikroskobisi santrifüje edilmiş veya edilmemiş idrarda bakılabilir. Otomatik analiz cihazlarında santrifüje edilmeden yapılmakla birlikte günlük uygulamalarda santrifüje edilerek sedimentin ayrılması önerilir. Mikroskobun 40'lık büyütmesinde her alanda 4 ve daha fazla lökosit piyüriyi, 4 ve daha fazla eritrosit görmek hematüriyi tanımlar.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısında idrar kültürü altın standartdır. Yenidoğan, infant ve tuvalet eğitimi öncesi çocuklarda idrar örneği almanın dört yöntemi vardır; torba, orta-akım, üriner kateterizasyon ve suprapubik aspirasyon (SPA). Bu yöntemlerin invazifliği ve kontaminasyon oranları değişkenlik göstermektedir. Pamuk, bez veya havluyla alınan idrar örneklerinin güvenilirliği yoktur ve önerilmemektedir[3-5,21].

Pratikte en sık kullanılan torbayla idrar alım yöntemidir. Bu yöntemde hasta yakını genital bölgeyi su ve sabunla iyice temizler, kurular ve sonrasında torbanın açıklığıyla üretra ağzı denk gelecek şekilde dikkatlice yapıştırır. Eğer kültür negatif sonuçlanırsa değerlidir, pozitif veya karışık kontamine sonuçlanırsa doğrulanması gerekir. İdrar tetkikinde lökosit esteraz ve nitrit negatif, mikroskobisinde bakteri ya da lökosit yoksa kültüre ihtiyaç duyulmadan İYE ekarte edilebilir. Orta akım idrarında yüksek oranda kontaminasyon ihtimali olduğu için İYE tanısı koymada güvenilir değildir[1,2,4,5,21].

Orta akım idrar örneği almak için infant hasta yakınının kucağında genital bölgesi temizlenmiş bir şekilde hazır bekletilir. Genellikle beslenmeyi takiben ilk bir saatte idrar çıkışı gözlendiği için hazırlık bu dönemde önerilir. Bebeğin sırtına ve karnına masaj yapılarak idrar çıkışı uyarılabilir. İdrar yapmaya başladığında hazırda bekletilen idrar örneği kabı ilk akan idrarı takiben doldurulur. Suprapubik

aspirasyonla alınan kültürlerde kontaminasyon oranı %1 iken orta akım idrar kültürlerindeki kontaminasyon oranı %26'ya kadar çıkmaktadır[1,2,4,24].

Üriner kateterizasyon SPA'dan sonra kontaminasyon oranının en düşük olduğu yöntemdir. Kateterizasyon ile alınan idrar örneği kültüredeki yanlış pozitifliği ve kontaminasyon riskini en aza indirgemek için seçilmelidir. Buna rağmen özellikle altı ayın altında, kateterizasyonun zor yapıldığı durumlarda ve sünnetsiz erkek çocuklarda kontaminasyon görülmektedir. Bu oranı azaltmak için genital bölgenin doğru temizlenmesi ve kateterin vulvaya değmesi önlenmelidir [1-5,21,24].

Suprapubik aspirasyon temiz idrar kültürü alımında en sensitif yöntemdir. Ultrasonografi rehberliğinde yapılması başarı oranını artıracak ve komplikasyon oranını azaltacaktır. Ancak üriner kateterizasyona kıyasla daha ağrılı olmaktadır, analjezi için lidokainli karışımlarla lokal anestezi önerilmektedir[1-6,17,21-24].

Tuvalet eğitimi olan hastalarda temiz orta akım idrarı güvenilir ve önerilen yöntemdir. Bu işlem öncesi önden arkaya yapılmış iyi bir genital temizlik mutlaka yapılmalıdır. Orta akım idrarın İYE tanısı koymada sensitivitesi % 75-100 ve spesifitesi % 57-100 olarak bildirilmiştir[1-5,21].

Kültürün alınma şekline, hastanın kliniğine ve üreyen mikroorganizma sayısına bağlı değişmekle birlikte tanı koymak için gereken minimum bakteri koloni sayıları Tablo 5'de belirtilmiştir. Birçok rehber benzer sayıları kabul etmekte ancak hasta bazında karar verilebileceğini söyleyen kaynaklar da mevcuttur. Bir kültürde üçten fazla bakteri üremesi mevcutsa kontaminasyon kabul edilmektedir. İki bakteri üremesi varsa muhtemelen bir tanesi olası etken kabul edilmekle birlikte altın standart olarak tek bakterinin yeterli kolonide görülmesi tanıyı koydurur[1-5,21-23].

Tablo 5. İYE tanısı için gereken idrar kültürü koloni sayıları

Suprapubik aspirasyon Gram (-) Gram (+)	 Bir koloni >1.000 CFU/ml
Üriner kateterizasyon	>10.000 CFU/ml* >50.000 CFU/ml
Temiz orta akım	>50.000 CFU/ml** >100.000 CFU/ml

*Bazı rehberler >10.000 CFU/ml üremeleri, özellikle infantlarda pozitif kabul etmektedir[3]

**Eğer semptom varsa >50.000 ve üzeri üremelerin de kabul edilebileceğini öneren yayınlar mevcuttur[5]

İdrar örneği hemen kültür ortamına ekilemeyecekse buzdolabında saklanmalıdır. Yirmi dört saat içinde ekilemeyecekse ya da analiz edilemeyecekse dondurulmalı ya da borik asitle saklanmalıdır. Ancak borik asitin bakterilere karşı toksik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır[1-5,17,21-23,38].

iv. İdrar yolu enfeksiyonunda radyolojik değerlendirme

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda radyolojik araştırmalar tartışmalıdır. Bu konuda Amerikan Pediatri Akademisi rehberi ve NICE kriterleri en sık kullanılan kılavuzlardır. Sistit düşünülen hastalarda, özellikle ilk sistit atağında, ön planda görüntüleme gerekmez. Ancak ateşli İYE ve piyelonefritten şüphelenilen klinik varlığında enfeksiyon sırasında veya sonrasında üriner anomalileri ve parankimal patolojileri göstermek için görüntüleme gerekmektedir. Acil görüntüleme sadece yaklaşımı değiştirecekse yapılmalıdır. Acil tedavi kararını değiştirmeyecek tanısal görüntülemeler ateşli enfeksiyonu takiben ilk dört-altı haftada uygulanabilir. Eğer daha önce yapılmış normal bir görüntüleme varsa bu karar ertelenebilir[1,2,4,38].

İlk ateşli İYE sonrasında veya akut enfeksiyonun ilk iki haftasında (özellikle iki ay altındaki infantlar için) üriner sistem ultrasonografisi (USG) non-invazif, etkin ve ucuz olması sebebiyle en sık tercih edilen yöntemdir. USG ile böbrek boyutları, parankim kalınlığı ve ekojenitesi, kalikslerin yapısı değerlendirilir ve pelvis çapı ölçülebilir. Bunun dışında üriner enfeksiyonlara yatkınlığı artıran bazı konjenital veya edinsel anomaliler (böbrek füzyon anomalileri, kistik böbrek, agenezi/disgenezi, megaüreter, taş, pelvik ve/veya kalisiyel ektaziler vb.) USG ile tanınabilir. Kliniği kötü ilerleyen, tedaviye cevap vermeyen ve komplikasyonlu İYE'larında tedavinin ilk 48 saatinde yapılan acil USG ile renal veya perirenal abse formasyonu görüntülenebilir. Ancak enfeksiyon sırasında hidronefroz, pyonefroz ve ödem bakteriyel toksinlere bağlı geçici olarak saptanabilir; enfeksiyon sonrasında kalıcı patolojilerin varlığı açısından görüntülemenin tekrarlanması gerekmektedir[1-3,5,17,38]. NICE kriterlerine göre 6 ay ve altı çocuklarda önerilen üriner sistem ultrasonografisi (USG) ve işeme sistoüretrografisi (VCUG) değerlendirme önerileri Tablo 6, 6 ay-3 yaş arası çocuklar için Tablo 7 ve 3 yaş üstü çocuklar için Tablo 8'de özetlenmiştir. Ancak her hasta kendi özelinde değerlendirilmeli ve görüntüleme endikasyonları buna göre planlanmalıdır.

Tablo 6. Altı ay ve altı çocuklarda görüntüleme önerileri

Test	**Tedaviye iyi cevap (48 saat içinde)**	**Komplike İYE**	**Tekrarlayan İYE**
USG Enfeksiyon sırasında	Hayır	Evet	Evet
USG 4-6 hafta sonra	Evet	Hayır	Hayır
DMSA 4-6 ay sonra	Hayır	Evet	Evet
VCUG	Hayır*	Evet	Evet

*Eğer USG'de hidronefroz bulguları varsa VCUG yapılmalıdır.

Tablo 7. Altı ay-3 yaş arası çocuklarda görüntüleme önerileri

Test	**Tedaviye iyi cevap (48 saat içinde)**	**Komplike İYE**	**Tekrarlayan İYE**
USG Enfeksiyon sırasında	Hayır	Evet	Hayır
USG 4-6 hafta sonra	Hayır	Hayır	Evet
DMSA 4-6 ay sonra	Hayır	Evet	Evet
VCUG	Hayır	Hayır*	Hayır*

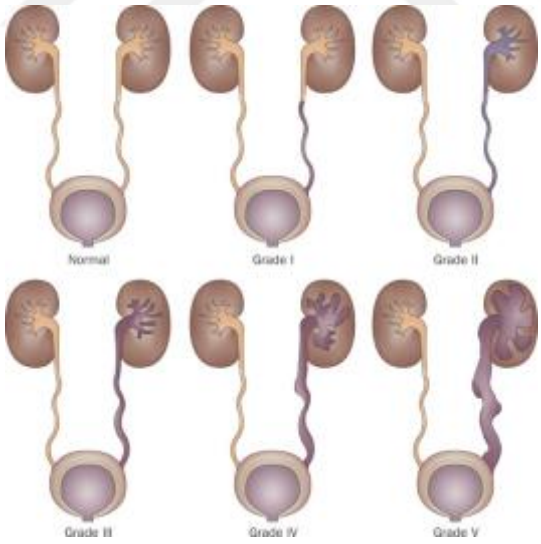
*Eğer USG'de hidronefroz, idrar çıkışında azalma, E. coli dışı enfeksiyon, aile öyküsü varsa VCUG düşünülmelidir.

Tablo 8. Üç yaş ve üstü çocuklarda görüntüleme önerileri

Test	Tedaviye iyi cevap (48 saat içinde)	Komplike İYE	Tekrarlayan İYE
USG* Enfeksiyon sırasında	Hayır	Evet	Hayır
USG* 4-6 hafta sonra	Hayır	Hayır	Evet
DMSA 4-6 ay sonra	Hayır	Hayır	Evet
VCUG	Hayır	Hayır	Hayır

*Ultrasonografi tuvalet eğitimi olan çocuklarda dolu mesaneyle yapılmalıdır.

İşeme sistoüretrografisi akut dönemde asendan bakteriyel göçü artırabileceği için uygulanmamakla birlikte USG'de belirgin hidronefroz varlığında ileri dönemde yapılması planlanır. Radyasyon maruziyetinden dolayı bazı hafif ve orta hidronefroz vakalarının da son zamanlarda sadece USG ile izlemi önerilmektedir[38]. Vezikoüreteral reflü (VUR) ve evreleri Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Vezikoüreteral reflü ve evreleri

Tc^{99}-DMSA sintigrafisi özellikle ateşli İYE sırasında uygulandığında parankim tutulumunu gösterir. Piyelonefrit tanısında altın standarttır. Akut dönemde piyelonefrit ile skar ayrımı yapılamadığı için enfeksiyonu takiben en az üç-altı ay sonra değerlendirilmesi önerilmektedir. Tanıda arada kalınan vakalarda piyelonefritin kanıtlanması için bu yöntem kullanılabilmekle birlikte klinik olarak tanı konulduysa yaklaşım değişmeyeceğinden akut dönemde genellikle yapışması tercih edilmez. [5,17,21,38].

Nadiren seçilmiş hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) gerekebilir. Enfekte taş veya kalsifikasyonlarla giden ksantogranülomatöz piyelonefrit ve renal tüberkülozda daha net görüntüler sağladığı için USG'den daha değerlidir[1-3,5,17,21,23,38]

2.2.4. İdrar yolu enfeksiyonunda tedavi

İdrar yolu enfeksiyonu semptomları olan ateşli hastalarda renal skarı ve enfeksiyona bağlı diğer komplikasyonları önlemek için tedavi olabildiğince erken başlanmalıdır. Ancak öncesinde mutlaka doğru yöntemle alınmış idrar kültürü tetkiki gönderilmelidir. Kültür sonucu çıkana kadar ampirik tedavi başlanır. İdrar yolu enfeksiyonunda tedavi semptomların azaltılmasına ve olası bakteriyel etkenin eradikasyonuna yönelik olmalıdır. Özellikle yenidoğan ve infantlarda ürosepsis riski arttığı için çok dikkatli olunmalı, eğer oral alımı azalmış veya dolaşımı bozulmuşsa hastanın klinik durumuna uygun hidrasyon yapılmalıdır. Bu nedenle üç ayın altındaki infantlarda ateşli İYE tedavisi intravenöz (IV) antibiyoterapi ile hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Ürosepsis düşünülüyorsa lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir. Bu yaş grubunun dışındaki hastalar klinik durumlarına göre yatırılarak ya da ayaktan tedavi edilebilirler. Oral alımı azalmış, kusmaları olan, hidrasyonu bozulmuş ve septik görünümde, ateşi düşmeyen, ultrasonografide abse formasyonu görülen ya da dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda hastaların yatırılarak intravenöz antibiyotik alması önerilmektedir. Eğer intravenöz antibiyotik başlanacaksa özellikle ateşli çocuklarda tedavi öncesinde kan kültürü ürosepsisi göstermek için mutlaka alınmalıdır. [1-5,17,21-23]. İdrar yolu enfeksiyonu tedavi süreleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. İdrar yolu enfeksiyonlarında tedavi süreleri

Hasta grubu		Tedavi süresi ve şekli
<3 ay	ateşli	7-14 gün / IV
	ateşsiz	7-14 gün / IV-PO
>3 ay	ateşli	7-14 gün / PO 2-4 gün IV + 6-8 gün PO (toplam 10 gün)*
	ateşsiz	3-5 gün PO

* Semptomların yoğun olduğu akut dönemde oral tedavinin başarısız olacağı düşünülüyorsa ateş düşene kadar veya ortalama ilk 3 gün IV tedavi verilebilir

Ateşsiz idrar yolu enfeksiyonlarında kesin bir yatış endikasyonu olmamakla birlikte oral tedavinin mümkün olmadığı durumlarda başlangıçta intravenöz tedavi verilebilmektedir. Oral tedaviyle ayaktan takip edilecek hastaların takibi açısından aileye mutlaka detaylı bilgi verilmelidir. Anormal bir klinik bulgu oluştuğunda veya semptomlarda azalma olmazsa ilk 24-48 saatte tekrar değerlendirme gerekir. Tedavi süresi intravenöz tedavide değişmez[1-5,17,21,23].

İnfant ve yenidoğanlarda ampirik tedavi aynıdır. Ampisilinle birlikte bir aminoglikozid ya da üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu tedavi için idealdir. Tedavi kültür sonuçlandıktan sonra antibiyogramdaki duyarlılığa göre değişebilecektir. Eğer hasta proflaksi alıyorsa tedavi bu ajanın yüksek dozuyla değil başka bir antibiyotikle yapılmalıdır[1-5,17,21-23]. Eğer hastanın daha önce idrarda ESBL(+) (geniş spektrumlu beta laktamaz) E. coli gibi dirençli mikroorganizmalara bağlı İYE sebebiyle hastaneye yatışı olmuş ise tedavi şekli daha önce üreyen mikroorganizmaya yönelik olmalıdır ve ön planda karbapenem türevleri seçilmelidir. Tedavi için seçilecek parenteral antibiyotikler dozlarıyla birlikte Tablo 10'da, oral antibiyotikler Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 10. İdrar yolu enfeksiyonunda ampirik parenteral antibiyotik seçenekleri

Antimikrobiyal ajan	**Doz**	**Doz aralığı**
Ampisilin	100-200 mg/kg/gün	6 saat
Seftriakson	50-100 mg/kg/gün	12-24 saat
Sefotaksim	100-200 mg/kg/gün	6-8 saat
Seftazidim	100-150 mg/kg/gün	8 saat
Gentamisin	7.5 mg/kg/gün	8 saat
Tobramisin	7.5 mg/kg/gün	8 saat
Piperasilin	300 mg/kg/gün	6 saat
Meropenem	60-120 mg/kg/gün	8 saat
Ertapenem	30 mg/kg/gün	12 saat

Tablo 11. İdrar yolu enfeksiyonunda ampirik oral antibiyotik seçenekleri

Antimikrobiyal ajan	**Doz**	**Doz aralığı**
Amoksisilin-klavulanat	40-80 mg/kg/gün	8-12 saat
Trimetoprim-sülfometaksazol	8-12 mg/kg/gün (TMP)	12 saat
Sefiksim	8 mg/kg/gün	24 saat
Sefpodoksim	10 mg/kg/gün	12 saat
Sefprozil	15-30 mg/kg/gün	12 saat
Sefuroksim aksetil	20-40 mg/kg/gün	12 saat
Sefaleksin	50-100 mg/kg/gün	6 saat

Tedaviye başlanan hastalarda klinik düzelme olmazsa tedavinin üçüncü günü cevabı değerlendirmek için tekrar idrar kültürü alınmalıdır. Bu kültürün sonucu tedavi süresini ve şeklini değiştirebilecektir. Tedaviye cevap alındıktan sonra tekrar ateş ve semptomların başlangıcı halinde hastanın kültürlerinin tekrarlanması gerekir. Eğer tedaviye cevap beklendiği gibi olmazsa ve klinik giderek bozulursa üriner ultrasonografi ile komplikasyonlar açısından hasta değerlendirilmelidir. Tedavi hastanın genel durumunun düzelmesi ve piyürinin kaybolması ile birlikte rehberlerde belirlenmiş süreler dikkat edilerek sonlandırılır[1-5,17,21,23].

2.2.5. Uzun dönem izlem

Ateşli, komplike ya da tekrarlayan İYE'larında kılavuzlara uygun USG, VCUG ve/veya DMSA sintigrafi planlanır. Bu hastalarda ateşli enfeksiyonların kalıcı komplikasyonlarından korunması amacıyla profilaksi başlanması her vaka için ayrıca değerlendirilerek kararlaştırılır[39]. Genellikle orta-ağır hidronefrozda, sık ateşli İYE geçiren, renal skar gelişen ve Evre 4-5 VUR olan hastalarda profilaksi düşünülmelidir. Evre 1-3 VUR varlığında ise hastanın kliniğine ve progresyonuna bağlı olarak profilaksi verilebilir. Profilaksi için kullanılabilecek antibiyotikler ve dozları Tablo 12'de sıralanmıştır. Bu antibiyotiklere zamanla direnç gelişebileceği unutulmamalıdır. Üremeli kültürlerde çıkan antibiyotik duyarlılıklarına göre profilaktik ajan değiştirilebilir[1-6,21,22].

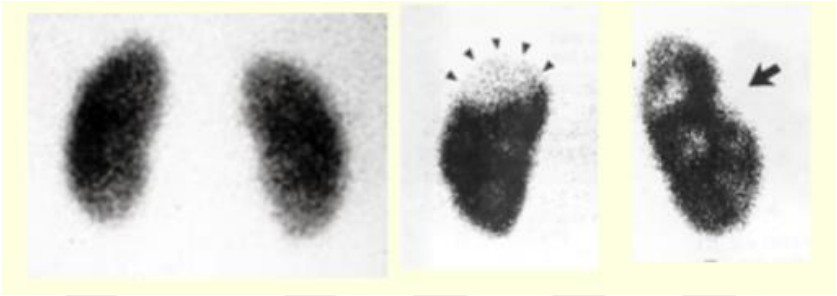
Tablo 12. Profilakside kullanılan antibiyotikler

Antimikrobiyal ajan	**Profilaktik doz**	**Kısıtlılık**
Nitrofurantoin	1-2 mg/kg/gün	<3 ay önerilmez
Trimetoprim-sülfametoksazol	1-2 mg/kg/gün (tmp)	<2 ay önerilmez
Amoksisilin	5-10 mg/kg/gün	-
Sefuroksim	5-10 mg/kg/gün	Uzun süreli kullanım önerilmez
Sefiksim	2 mg/kg/gün	
Sefaklor	5-10 mg/kg/gün	

Hastanın idrar kaçırma, damlatma, sıkışma gibi semptomları varsa ve hayat tarzı değişikliklerinden fayda görmüyorsa mesane disfonksiyonu açısından ileri tetkik gerekebilir. Hastalardan işeme günlüğü istenir. İşeme günlüğünde hastaların mesane kapasitesi hakkında ölçülen idrar hacimleriyle fikir sahibi olunabilir. Bir seferde yaşa göre fazla miktarda idrar çıkışının olması hipoaktif, hiperkompliyan mesaneyi, sık sık ve az miktarda idrar çıkışının olması hiperaktif, hipokompliyan mesaneyi düşündürür. Genellikle spina bifidaya ikincil sık görülmekle birlikte her iki tablo da patolojiktir ve yakın izlem gerektirir. Üroflow ve/veya ürodinami ile mesanenin fonksiyonuna ait bulguların değerlendirilmesi gerekebilir[2,4,5,21,24,38].

Tc^{99}-DMSA sintigrafisi böbreklerin yerleşimlerinin, şekillerinin ve boyutlarının değerlendirildiği, parankim fonksiyonlarının araştırıldığı ve her iki böbreğin toplam böbrek fonksiyonlarına katkısının hesaplandığı bir yöntemdir (Şekil

7). Glomerül filtrasyon hızı ve tübüler fonksiyonlar hakkında bilgi vermez. Enfeksiyondan 3-6 ay sonra çekilen Tc^{99}-DMSA sintigrafisinde parankim lezyonu sebat ediyorsa renal skar olarak değerlendirilir. Renal skar ve eşlik eden üriner sistem anomalisi varlığı (VUR, nörojen mesane vb.) etyolojiye yönelik girişim yapılması gerekebilir. [2,5,15,22,38,40].



Şekil 7. DMSA sintigrafisi

Solda normal, sağda bilateral hipofonksiyone alanları izlenen böbrekler

Tc^{99}- MAG3 (merkaptoasetiltriglisin) sintigrafisi ise üriner sistemin bir bölümünde obstrüksiyona dair bulgular varsa düşünülmelidir. DMSA'ya karşılık dinamik görüntüleme sağlar. Tc^{99} ile işaretlenmiş farmasötik ajan MAG3 tubuluslardan tamamen ekstrakte edilir. IV yolla Tc^{99}-MAG3 verildikten sonra yapılan seri görüntülemelerle böbreklerin perfüzyon, ekstraksiyon ve ekskresyon fonksiyonları değerlendirilir. Eğer obstrüksiyon düşündüren bulgular varsa eş zamanlı diüretik uygulanarak obstrüksiyonun derecesi hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu konuda maksimum aktivitenin böbrekten temizlenme süresi (T ½) hekime subjektif bir veri sağlar[38].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne İYE sebebiyle başvuran 0-18 yaş arası 109 hasta ile 63 sağlıklı çocuk kabul edildi. Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Protokol no:

09.2015.326) (Ek 1). Proje Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Komisyonu tarafından desteklendi (SAG-C-TUP-200716-0364). Sağlıklı çocukların ve hastaların ailelerine çalışma hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verilerek, yazılı onamları alındı (Ek 3 ve 4).

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayetleri, ateş varlığı ve eşlik eden renal hastalıklar kayıt edildi.

Başvuru şikayet ve semptomları sebebiyle İYE düşünülen hastalar ile kontrollerin idrar örnekleri tam idrar analizi, idrar kültürü ve idrar katelisidin ölçümü için alındı. İdrar kültürü tuvalet eğitimi olan çocuklarda temiz orta akım ile, tuvalet eğitimi olmayan ve mesane disfonksiyonu olan çocuklarda kataterizasyon ile alındı.

İdrarın kimyasal analizi daldırma çubuğu (dipstick) ile yapıldı, lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği kayıt edildi. İdrarın mikroskobik incelemesi santrifüje edilmemiş idrar örneğiyle otomatik analiz sisteminde (DİRUİ FUS-200/H-800 tam otomatik idrar analiz sistemi) yapıldı ve bilgisayar ortamında raporlandı. Santrifüje edilmemiş idrar örneğinin mikroskobik incelemesinde $10/mm^3$ den fazla lökosit görülmesi piyüri olarak tanımlandı. İdrar kültürleri hastadan alındıktan sonraki 30 dakika içinde kanlı ve kromojenik agar besiyerlerine (COS-CPSE, Biomerieux, FRANCE) ekildi, üç gün sonunda üreyen mikroorganizma cinsi, koloni sayısı (cfu/ml) ve antibiyogramıyla birlikte raporlandı.

İdrar katelisidin düzey ölçümü için ayrılan idrar örnekleri 5000 devirde 5 dakika santrifüje edildi, supernatantları lökositten zengin sedimentten dikkatlice ayrılarak kapaklı tüplere konuldu, örnekler çalışılana kadar -20°C ısıda muhafaza edildi. Tüm örnekler tamamlandıktan sonra 63 sağlıklı kontrol ve 109 hastanın dondurulmuş idrar örnekleri oda ısısında 1 saat bekletilerek çözülmeleri sağlandı. İdrar örnekleri ticari katelisidin kiti (Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide ELİSA Kit, SUNRED, Shanghai, CHİNA) ile belirlenmiş prosedürlere uygun işlemlere dahil edildi ve hastanemiz biyokimya laboratuvarında ELİSA (enzim bağımlı immün aracılı analiz) okuyucu cihazda (TECAN İNFİNİTE 2000-PRO) analiz edilerek bilgisayar ortamında belgelendi. Kitlerin analiz içi ve analizler arası değişkenliği sırasıyla <%10 ve <%12; katelisidinin ölçülebilecek minimum değeri 0.5 ng/ml ve maksimum değeri 90 ng/ml şeklinde üretici firma tarafından belirtilmişti.

Piyüri ile birlikte idrar kültüründe üremesi olan hastalar İYE olarak kabul edildi. Tek başına nitrit ya da lökosit esteraz pozitifliği enfeksiyon olarak değerlendirilmedi. Hastalar sistit, piyelonefrit ve steril piyüri olarak alt gruplara ayrıldı. Ateşi olmayan ve karın ağrısı, bulantı, kusma, suprapubik hassasiyet, dizüri, idrar alışkanlıklarında değişme, idrarda kötü koku ve renk değişimi, süt çocuklarında huzursuzluk, beslenmeyi reddetme gibi bulgular ile birlikte piyürisi olan 58 hasta sistit grubuna alındı. Piyelonefrit grubuna sistit bulgularından bir ya da birkaçı ile birlikte yan ağrısı ve/veya dirençli ateş (en az 2 ölçümde >38°C veya bir kez 38,2^{o}C) ya da sepsis bulguları olan 17 hasta dahil edildi. Piyürisi olan, idrar kültürü steril kalan 34 hasta ise steril piyüri grubuna alındı.

Hastalar idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalara göre E. coli üreyenler ve E. coli dışı bakteri üreyenler olarak gruplandırıldı. E. coli üreyen hastalar E. coli'nin "Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (Extended Spectrum Beta Lactamase)(ESBL)" enzimi üretme durumuna göre ESBL (+) ve ESBL (-) olmak üzere sınıflandırıldı. Kültür antibiyogramındaki üreyen bakterinin amoksisilin klavunat, sefuroksim, sefiksim, gentamisin, amikasin, TMP-SMX, seftriakson, siprofloksasin ve nitrofurantoin duyarlılığı kaydedildi.

Tüm hastalara idrar örnekleri alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlandı ve kültür sonuçlanana dek devam edildi. Tedavi kültür antibiyogramına göre duyarlı olmayan hastalarda uygun antibiyotik ile değiştirildi. Steril piyüri hastalarının antibiyotik tedavileri kültür sonuçlanır sonuçlanmaz kesildi. Sistit grubunun tedavisi 5-7 gün, piyelonefrit grubunun ise 10 gün olacak şekilde planlandı. ve piyelonefrit grubunun tedavi süreleri revize edilmiş rehberlere göre ayarlandı.

İdrar kültürü uygun olmayan yöntemlerle alınmış, anlamsız ve karışık üreme olan hastalar ile onam vermeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatiksel değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen 172 vakanın verileri SPSS 23.0 programı kullanılarak kaydedildi ve analiz edildi. Sıklık ifade eden frekans analizleri n sayısı ve yüzde (%) olarak belirtildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerden normal dağılıma uygunluk gösteren

sürekli değerler ortalama±standart sapma (SS) olarak; normal dağılıma uygunluk göstermeyenler ise ortanca (çeyrekler arası açıklık (ÇAA) şeklinde verildi. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. İdrar katelisidin düzeyleri ile cinsiyet, lökosit esteraz, nitrit ve eşlik eden böbrek hastalığı değişkenlerinin katelisidin üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde çoklu regresyon modeli kullanıldı. İstatistik anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Haziran 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve İYE ön tanısı konulan 109 hasta çalışmaya alındı. Yakınması olmayan 63 sağlıklı çocuk kontrol grubuna kabul edildi. Semptom ve bulgularına göre hastaların 58'i sistit, 17'si piyelonefrit ve 34'ü steril piyüri alt gruplarına dahil edildi.

Hastaların 23'ü (%21) erkek, 86'sı (%79) kız olup, yaşlarının ortanca değeri (ÇAA) 84 ay (72; 1-216 ay) idi. Piyelonefrit, sistit ve steril piyüri alt gruplarındaki hastaların cinsiyet ve yaş ortalamaları Tablo 13'de belirtilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan hastaların 34'ü kız (%54), 29'u erkek (% 46) olup yaşlarının ortanca değeri (ÇAA) 72 ay (48; 2-204 ay) idi. Hasta grubunda erkek/kız oranı 1/3.7 ve kontrol grubunda 1/1.2 olup erkek hasta sayısı tüm gruplarda kızlara göre daha az sayıdaydı. Ateş piyelonefrit grubundaki hastaların tamamında mevcut idi, sistit grubundaki hastaların hiçbirinde gözlenmedi. Çalışma grubunda 30 (% 27) hastada, kontrol grubunda ise 17 (% 27) hastada renal hastalık bulunmaktaydı. Eşlik eden renal hastalıklar konjenital üriner sistem anomalileri, böbrek taşı ve mesane disfonksiyonu idi. Konjenital üriner sistem anomalileri içinde kistik böbrek hastalıkları(n=1), soliter böbrek(n=2), posterior üretral valv(n=2), veziko-üreteral reflü(n=8), üreteropelvik bileşke darlığı(n=1), hidronefroz(n=4) ve hipospadias(n=1) bulunmaktaydı. Steril piyüri grubunda en sık görülen renal hastalık böbrek taşı olup 5 (%15) hastada görüldü. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	Total n=109 n (%)	**Sistit** n=58 n (%)	**Piyelonefrit** n=17 n (%)	**Steril piyüri** n=34 n (%)	**Kontrol** n=63 n (%)
Yaş (ay)	84(ÇAA=72)	84(ÇAA=84)	36(ÇAA=88)	72(ÇAA=72)	72(ÇAA=48)
Erkek	23 (21)	8 (14)	5 (29)	10 (29)	29 (46)
Kız	86 (79)	50 (86)	12 (71)	24 (71)	34 (54)
Ateş	23 (21)	0	17 (100)	6 (18)	0
Şikayet	73 (68)	41 (71)	17 (100)	15 (44)	18 (28)
Eşlik eden renal hastalıklar	30 (27)	19 (33)	3 (18)	8 (23)	18 (28)
Konjenital üriner anomali	10 (9)	6 (10)	2 (12)	2 (6)	9 (14)
Taş	6 (5)	1 (3)	0	5 (15)	3 (5)
Mesane disfonksiyonu	14 (13)	12 (20)	1 (6)	1 (2)	6 (9)

En sık üreyen mikroorganizma E. coli idi. Hastalar idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaya göre E. coli üreyenler (n=60) ve E.coli dışı (n=11) bakteri üreyenler olarak sınıflandırıldı. (Tablo 14) E. coli üreyen hastalar mikroorganizmanın ESBL üretmesine göre ESBL(+) E. coli (n=23) ve ESBL(-) E. coli (n=37) gruplarına ayrıldı. ESBL(-) suşlar ESBL(+) suşlara göre daha yüksek oranda saptandı. Piyelonefrit grubundaki hastaların hiç birinde E. coli dışı etken izole edilmedi. Sistit grubundaki 4 hasta klinik ve idrar tetkiki ile İYE tanısı almasına rağmen idrar kültürleri karışık kontaminasyon olarak sonuçlandı.

Tablo 14. Sorumlu mikroorganizmalara göre sınıflandırma

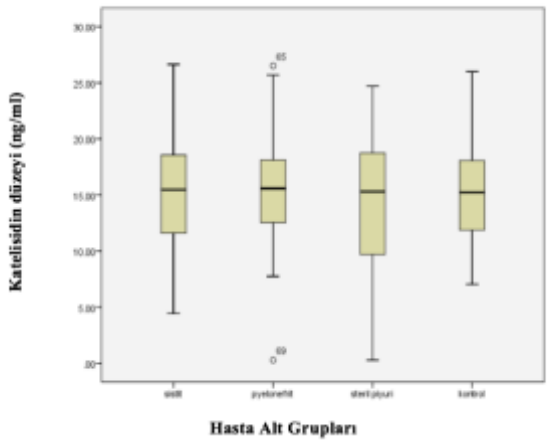
	Total (n=75)	**E. coli** (n=60) n (%)	**ESBL(+) E. coli** (n=23) n (%)	**ESBL(-) E. coli** (n=37) n (%)	**E. coli dışı** (n=11) n (%)
Sistit	58*	43 (74)	20 (34)	23 (40)	11 (26)
Piyelonefrit	17	17 (100)	3 (18)	14 (82)	0 (0)

*****Sistit grubundaki 4 hastanın idrar kültüründeki mikroorganizma kontaminasyon sebebiyle tiplendirilemedi.

Hasta ve kontrol gruplarının idrar katelisidin düzeyleri 14.99±5.43 ve 15.18±4.52 ng/ml idi. Hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun idrar katelisidin düzeyleri Tablo 15 ve Grafik 1'de belirtilmiştir.

Tablo 15. Hasta ve kontrol gruplarında idrar katelisidin düzeyleri

	İdrar katelisidin düzeyi (ng/ml) Ortalama ± SS
Total hasta	14.99 ± 5.43
Sistit	15.15 ± 4.95
Piyelonefrit	15.66 ± 6.47
Steril piyüri	14.39 ± 5.78
Kontrol	15.18 ± 4.52



Grafik 1. Gruplara göre idrar katelisidin düzeylerinin dağılımı (ng/ml)

Hasta ve kontrol grubunun idrar katelisidin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.815). Benzer şekilde sistit, piyelonefrit ve steril piyüri alt gruplarının idrar katelisidin düzeylerinin birbirleriyle ve kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.836). Grupların idrar katelisidin düzeylerinin karşılaştırması Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarında idrar katelisidin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	**P**	**Gruplar**	**P**
Sistit / Kontrol	0.966	**Sistit / Piyelonefrit**	0.725
Piyelonefrit / Kontrol	0.725	**Sistit / Steril piyüri**	0.511
Steril piyüri / Kontrol	0.461	**Piyelonefrit / Steril piyüri**	0.481

Enfeksiyon geçirenler (sistit ve piyelonefrit) ve total hasta grubundaki (sistit, piyelonefrit, steril piyüri) lökosit esteraz (+) ve (-) olanlar arasında idrar katelisidin düzeyleri karşılaştırıldığında enfeksiyon grubunda anlamlı fark bulunmadı (p=0.526), total hasta grubunda ise lökosit esteraz (+) hastaların idrar katelisidin düzeyleri lökosit esteraz (-) hastalarınkinden anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.043). Steril piyüri grubunda lökosit esteraz (+) ve lökosit esteraz (-) hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0.082). Nitrit pozitif ve negatif gruplar arasında idrar katelisidin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Lökosit esteraz ve nitrit pozitifliklerine göre katelisidin düzeylerinin karşılaştırılması

		ENFEKSİYON **Sistit+Piyelonefrit** *(n=75)* Ortalama ± SS	***P***	**TOTAL HASTA** **Sistit+Piyelonefrit+Steril piyüri** *(n=109)* Ortalama ± SS	***P***
Lökosit esteraz	**(+)**	*(n=72)* 15.34 ± 5.34 *(n=3)*	0.526	*(n=98)* 15.34 ± 5.30 *(n=11)*	**0.043**
	(-)	13.34 ± 4.28		11.85 ± 5.84	
Nitrit	**(+)**	*(n=44)* 14.61 ± 4.99 *(n=31)*	0.210	*(n=45)* 14.59 ± 4.93 *(n=64)*	0.526
	(-)	16.18 ± 5.64		15.27 ± 5.78	

Cinsiyete göre idrar katelisidin düzeyleri karşılaştırıldığında sadece sistit grubunda erkek hastaların idrarında katelisidin düzeylerinin (18.39±6.17 ng/ml) kız hastalara göre (14.62±4.59 ng/ml) daha yüksek olduğu saptandı (p= 0.044). Diğer hasta alt gruplarında ve kontrol grubunda anlamlı fark bulunamadı. (Tablo 18)

Tablo 18. Cinsiyete göre idrar katelisidin düzeyleri (ng/ml)

	Total Hasta	**Sistit**	**Piyelonefrit**	**Steril piyüri**	**Kontrol**
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS
Erkek	*(n=23)*	*(n=8)*	*(n=5)*	*(n=10)*	*(n=29)*
	16.35 ± 7.32	18.39 ± 6.17	15.44 ± 10.42	15.18 ± 6.89	14.14 ± 4.02
Kız	*(n=86)*	*(n=50)*	*(n=12)*	*(n=24)*	*(n=34)*
	14.62 ± 4.79	14.62 ± 4.59	15.75 ± 4.63	14.06 ± 5.38	16.07 ± 4.79
p	*0.176*	***0.044***	*0.932*	*0.616*	*0.091*

İdrarlarında üreyen bakterilerin türlerine ve ESBL varlığına göre total hasta grubu ve hasta alt gruplarının idrar katelisidin düzeyleri Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19. Hastalarda üreyen mikroorganizmaya göre katelisidin düzeyleri (ng/ml)

	Total *(n=75)*	**Sistit** *(n=58)*	**Piyelonefrit** *(n=17)*
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS
E. coli	*(n=60)*	*(n=43)*	*(n=17)*
	15.02 ± 5.01	14.76 ± 4.37	15.66 ± 6.47
ESBL(+) E. coli	*(n=23)*	*(n=20)*	*(n=3)*
	16.07 ± 5.37	15.12 ± 4.89	22.3 ± 4.70
ESBL(-) E. coli	*(n=37)*	*(n=23)*	*(n=14)*
	14.37 ± 4.74	14.45 ± 3.95	14.23 ± 1.59
E. coli dışı	*(n=11)*	*(n=11)*	*(n=0)*
	18.07 ± 6.01	18.07 ± 6.01	-

İdrarlarında üreyen bakterilerin türlerine ve ESBL varlığına göre total hasta grubu ve hasta alt gruplarının idrar katelisidin düzeyleri karşılaştırıldığında sistit grubunda E. coli dışı etken ile enfekte hastaların idrar katelisidin düzeyleri E. coli ile enfekte hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.044). Total hasta grubu ve sistit grubunda E. coli dışı etken ile enfekte hastaların idrar katelisidin düzeyleri ESBL(-) E. coli ile enfekte hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.038 ve p=0.044) (Tablo 20) Piyelonefrit grubundaki hastaların hiçbirinin idrarında E. coli dışı etken üremediği için karşılaştırma yapılamadı.

Ayrıca piyelonefrit grubunda ESBL(+) E. coli izole edilen hastaların idrar katelisidin düzeyleri ESBL(-) E. coli izole edilen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.045).

Tablo 20. Hastalarda izole edilen mikroorganizmaya göre İKD'nin karşılaştırılması

	Total Hasta	**Sistit**	**Piyelonefrit**
E. coli	*0.077*	***0.044***	-
E. coli dışı	*(n=60/11)*	*(n=43/11)*	*(n=17/0)*
ESBL(+) E. coli	*0.204*	*0.619*	***0.045***
ESBL(-) E. coli	*(n=23/37)*	*(n=20/23)*	*(n=3/14)*
ESBL(+) E. coli	*0.336*	*0.151*	-
E. coli dışı	*(n=23/11)*	*(n=20/11)*	(n=3/0)
ESBL(-) E. coli	***0.038***	***0.044***	-
E. coli dışı	*(n=37/11)*	*(n=23/11)*	(n=14/0)

Hastalar idrarlarında üreyen mikroorganizmaların antibiyogramlarında belirtilen antibiyotiklere (amoksisilin-ampisilin, sefuroksim, sefiksim, gentamisin, amikasin, TMP-SMX, seftriakson, siprofloksasin, nitrofurantoin) duyarlılık ve dirençlilik durumlarına göre tekrar gruplandırıldı. Çalışılan duyarlılık ve dirençlilik oranları hasta sayılarıyla birlikte Tablo 21'de listelenmiştir. Antibiyotik duyarlılıklarına göre hasta alt gruplarının idrar katelisidin düzeyleri Tablo 22'de verilmiştir. Total hasta grubu ve alt gruplarda belirtilen antibiyotiğe duyarlı ve dirençli olan hastaların idrar katelisidin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 21. Antibiyotik duyarlı ve dirençli hasta sayıların dağılımı

	Total		**Sistit**		**Piyelonefrit**	
	Duyarlı (n)	**Dirençli (n)**	**Duyarlı (n)**	**Dirençli (n)**	**Duyarlı (n)**	**Dirençli (n)**
Amoksisilin/ Ampisilin	34	33	22	28	12	5
Sefuroksim	30	32	20	26	10	6
Sefiksim	7	32	4	26	3	6
Gentamisin	57	9	43	7	14	2
Amikasin	8	1	6	1	2	0
TMP-SMX	36	32	23	28	13	4
Seftriakson	7	25	7	19	0	6
Siprofloksasin	8	15	8	10	0	5
Nitrofurantoin	47	5	34	5	13	0

Tablo 22. Hastalarda antibiyotik duyarlılıklarına göre katelisidin düzeyleri ve karşılaştırılması

Antibiyotik Ajan		İdrar Katelisidin Düzeyi (ng/ml)					
		Total Ort. ± SS	***P***	**Sistit** Ort. ± SS	***P***	**Piyelonefrit** Ort. ± SS	***P***
Amoksisilin/ Ampisilin (n= 67)	**Duyarlı**	14.86 ± 5.11	*0.438*	14.80 ± 3.59	*0.566*	14.96 ± 2.11	*0.511*
	Dirençli	15.85 ± 5.35		15.59 ± 5.60		17.33 ± 3.84	
Sefuroksim (n= 62)	**Duyarlı**	13.84 ± 3.88	*0.080*	13.76 ± 4.07	*0.187*	13.98 ± 3.67	*0.198*
	Dirençli	16.16 ± 6.07		15.61 ± 5.02		18.52 ± 9.71	
Sefiksim (n= 39)	**Duyarlı**	13.82 ± 4.49	*0.268*	16.64 ± 3.40	*0.878*	10.04 ± 2.39	*0.192*
	Dirençli	16.64 ± 6.27		16.21 ± 5.38		18.52 ± 9.71	
Gentamisin (n= 66)	**Duyarlı**	15.04 ± 5.47	*0.101*	14.84 ± 4.92	*0.085*	15.61 ± 7.07	*0.695*
	Dirençli	18.22 ± 4.30		18.38 ± 4.95		17.68 ± 0.62	
Amikasin (n= 9)	**Duyarlı**	14.6 ± 3.29	-	14.95 ± 3.01	-	13.54 ± 5.23	-
	Dirençli	25.91		25.91		-	
TMP/SMX (n= 68)	**Duyarlı**	16.47 ± 4.92	*0.061*	16.56 ± 4.69	*0.076*	16.29 ± 5.51	*0.484*
	Dirençli	14.1 ± 5.31		14.17 ± 4.67		13.59 ± 9.74	
Seftriakson (n= 32)	**Duyarlı**	15.3 ± 7.35	*0.647*	15.3 ± 7.35	*0.794*	-	-
	Dirençli	16.55 ± 6.03		15.93 ± 4.54		18.52 ± 9.71	
Siprofloksasin (n= 23)	**Duyarlı**	14.64 ± 5.96	*0.093*	14.64 ± 5.96	*0.209*	-	-
	Dirençli	18.47 ± 4.41		17.83 ± 4.40		19.75 ± 4.61	
Nitrofurantoin (n= 52)	**Duyarlı**	14.63 ± 5.02	*0.343*	14.75 ± 4.59	*0.343*	14.28 ± 6.21	-
	Dirençli	16.89 ± 5.00		16.89 ± 5.00		-	

Tüm hastalar ve alt grupları ile kontrol grubunda eşlik eden renal hastalığın idrar katelisidin düzeyiyle ilişkisi karşılaştırıldı (Tablo 23). Steril piyüri grubunda eşlik eden renal hastalığı olan hastaların (n=8) idrar katelisidin düzeyleri olmayanlara göre (n=26) anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.033). Diğer alt gruplarda istatistiksel açıdan fark bulunamadı.

Tablo 23. Eşlik eden renal hastalık varlığına göre İKD'nin karşılaştırılması

		Total hasta (n=109) Ort. ± SS	**Sistit** (n=58) Ort. ± SS	**Piyelonefrit** (n=17) Ort. ± SS	**Steril piyüri** (n=34) Ort. ± SS	**Kontrol** (n=63) Ort. ± SS
Eşlik eden renal hastalık	**Var**	16.17 ± 5.23	15.07 ± 5.07	19.61 ± 8.54	18.15 ± 3.71	16.53 ± 4.59
	Yok	14.43 ± 5.48	15.19 ± 4.94	14.81 ± 6.00	13.23 ± 5.85	14.60 ± 4.42
	p	0.121	0.932	0.258	**0.033**	0.122

5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonu çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyonlarındandır ve özellikle kız çocuklarında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları polikliniğe başvuran hastaların büyük bir kısmını oluşturur. Yaşamın ilk yılında özellikle sünnetsiz erkek çocuklarda kızlara göre, iki yaştan sonra ise kızlarda erkeklere göre daha sık görülür. En sık izole edilen etken E. coli olmakla birlikte; fekal florada bulunan diğer enterik bakteriler, gram pozitif koklar, mantarlar ve adenovirüs başta olmak üzere bazı virüsler de daha az sıklıkla enfeksiyon oluşturabilmektedir. Tekrarlayan piyelonefritler böbrek skarı, glomerüloskleroz, proteinüri, hipertansiyon ve ileri dönemde kronik böbrek hastalığına sebep olabilir[2,3,5,21-23].

Doğal savunma mekanizmaları tüm enfeksiyonların engellenmesinde ilk basamak görevini görürler. Antimikrobiyal peptidler bunlardan biridir ve neredeyse tüm sistemlerde farklı görevlerde ve yapılarda bulunurlar. Son zamanlarda üzerinde yapılan araştırmaların arttığı antimikrobiyal peptidlerden biri olan katelisidin en çok cilt, akciğerler, gastrointestinal sistem, hematopoetik hücreler (özellikle nötrofil) ve üriner sistemde sentezlenir. Pozitif yüklü, 33 aminoasit içeren ve LL-37 aktif molekülüyle fonksiyon gören katelisidin negatif yüklü bakterilerin membranlarına bağlanarak lizise yol açar. Ayrıca düşük konsantrasyonlarda biyofilm oluşumunu da engellediği gösterilmiştir. Katelisidin enfeksiyon anında ilk pikini invazyona uğrayan dokulardaki hücrelerden ve ikinci pikini nötrofillerden sentezlenerek oluşturur. Sağlıklı durumda çok az miktarlarda sürekli olarak idrara salgılanır ve bu şekilde asendan yolla üriner sisteme giren enterik bakterileri enfeksiyon oluşturmadan lizis yoluyla öldürür[7-9,25,29].

İdrar katelisidin düzeylerinin İYE'a karşı koruyucu olduğuna dair yayınlar çoğunlukla deneysel çalışmalardır ya da erişkin yaş grubuna aittir. Bu çalışmaların önemli bir kısmında İKD İYE geçirenlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur[30,37].

Chromek ve ark. çocuklarda ve deneysel enfeksiyon oluşturulmuş fareler üzerinde yaptıkları çalışmada 29 İYE geçiren hastanın İKD'ni sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada, asendan yolla piyelonefrit oluşturulmuş katelisidin yoksun (knock-out) farelerin mesanelerinde normal farelere

göre daha fazla E. coli tutunduğunu ve bu farelerde enfeksiyon oranının arttığını gösterdiler[7].

Van der Starre ve ark. İYE geçiren erişkinlerde İKD'ni kontollere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar, İKD'nin İYE belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır ancak katelisidinin ateşli İYE için belirleyici olmadığını bildirmişlerdir[37]. Nielsen ve ark. İYE geçiren erişkin hastalarda İKD'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve tedavi sonrasında azaldığını saptamışlardır[30]. Bizim çalışmamızda İYE geçiren çocuklarda kontrol grubuna göre İKD farklı saptanmadı. Bu nedenle sonuçlarımız yukarıdaki araştırmacıların aksine İKD'nin İYE riskini belirlemede iyi bir belirteç olmadığını düşündürmektedir. Hacıhamdioğlu ve ark. da İYE geçiren hastaların İKD'nin sağlıklı çocuklardan farklı olmadığını bildirmişlerdir[36]. Ancak bu durumu D vitamini yetersizliğine bağlamışlardır. Çalışmamızda van der Starre ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu tek bulgumuz İKD'nin bizim çalışmamızda da piyelonefrit-sistit ayrımını göstermede belirleyici bulunmamasıdır. Ayrıca bizim bulgularımızda sistit, piyelonefrit geçiren ya da steril piyürisi olan hastaların İKD kontrol grubuyla ve kendi aralarında farklı değildi.

İdrar yolu enfeksiyonuna yol açan farklı bakterilerin katelisidine olan duyarlılığı da araştırma konusu olmuştur. İnvazif suşlarla olan piyelonefritlerde mikroorganizmanın katelisidine direnci daha fazla bulunmuştur[7]. E. coli ve E.coli dışı bakterilerle gelişen İYE'da İKD'ni araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda sistit geçiren hastalarda E.coli ile enfekte olan hastaların İKD, E. coli dışı bakterilerle enfekte olan hastalara göre daha düşük bulundu. Bu durum E. coli'nin katelisidine daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Sistit grubunda saptanan bu ilişki piyelonefrit grubunda saptanamamıştır. Ancak piyelonefrit grubunda az sayıda hasta bulunması sonuçları etkilemiş olabilir.

E coli'nin farklı suşlarının katelisidine duyarlılığı farklı olabilir. Bazı E coli suşlarının da katelisidine direnci bildirilmiştir[7]. Çocuklarda İKD'nin ESBL enzimi üreten bakterilerle oluşan enfeksiyonlar üzerine etkisi bilinmemektedir. ESBL enzimi bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine yol açmaktadır. Çalışmamızda piyelonefrit geçiren çocuklarda ESBL (+) E. coli ile enfekte olan hastaların İKD ESBL (-) E. coli ile enfekte olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu bulgular, ESBL (+) E coli'lerin katelisidine daha dirençli olması ve

invazif enfeksiyonlara yol açması ile açıklanabilir. Bununla birlikte, antibiyotik direnci ile İKD ilişkisine bakıldığında ise anlamlı fark saptanamadı. Mikrobiyoloji laboratuvarımızda antibiyogramlar her suşun sadece kendisine etki edeceği öngörülen antibiyotikler seçilerek yapıldı. Bu durumun sonuçları etkilemiş olabileceği ve çalışmamızı kısıtladığı düşünüldü.

İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda katelisidin, üriner sistem epitelinden bakteriyle ilk temas sonrası ve daha sonra nötrofillerden salgılanır. Chromek ve ark İYE geçiren çocuklarda idrar lökosit sayısı ve katelisidin düzeyi arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir[7]. Biz çalışmamızda lökosit sayısı ile İKD' ni karşılaştırmadık, ancak total hasta grubunda lökosit esteraz (+) olan hastaların İKD'ni lökosit esteraz (-) olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Lökosit esteraz (+) hastalarda etken mikroorganizma katelisidine daha dirençli olabilir ve daha fazla inflamatuvar yanıta, dolayısıyla nötrofillerden katelisidin salınımına yol açmış olabilir. Ancak bu sonucun çıkarılabilmesi için daha geniş olgu serileri ile ispatlanmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda sistit ya da piyelonefrit geçiren hastalarda İKD ile lökosit esteraz arasında ilişki bulunamaması bu durumla çelişmektedir. Alt gruplarda hasta sayısının azlığı ve D vitamini düzeyleri gibi katelisidin salınımını etkileyebilecek bir çok faktör sonuçları etkilemiş olabilir.

Bir yaş altı erkek çocuklarda İYE'nun kızlara göre daha fazla olduğu bilinmektedir. İdrar katelisidin düzeyleri ile cinsiyet ilişkisi çalışılmamıştır. Bizim sonuçlarımıza göre İKD, sistit geçiren erkek çocuklarda daha yüksektir. Ancak sistit geçiren sadece sekiz erkek hasta olması nedeniyle bu farkın önemi belirlenememiştir.

Üriner sistem anomalileri olan çocuklarda İYE daha sık görülmektedir[6,15,25]. Üriner sistem anomalilerinin eşlik ettiği İYE'larında İKD az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Van der Starre ve ark. üriner sistem anomalisi ve tekrarlayan İYE olan hastaların İKD'ni anomalisi olmayan çocuklara göre farklı bulmamışlardır[37]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde üriner anomalisi olan ve İYE geçiren çocuklarda İKD kontrollere göre farklı değildi. Bununla birlikte, steril piyürisi olan hastalarda İKD üriner anomalisi olan çocuklarda anomalisi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuca göre, üriner anomalisi olan steril piyürili hastalarda eşlik eden artmış İKD'nin, bakteri üremesini engellemiş olabileceği ve enfeksiyondan koruduğu düşünüldü.

Çalışmamızda katelisidin yapımını etkileyebilecek faktörler çalışılmamıştır. Vitamin D düzeyi bu faktörler içinde en bilinenidir. Vitamin D, antimikrobiyal peptid katelisidin ve β defensin yapımını arttırarak bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada önemli rol oynar[35]. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hastaların serum vitamin D düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu, D hipovitaminozunun İYE için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir[41]. Benzer şekilde Hacıhamdioğlu ve ark. İYE ile serum vitamin D düzeyinin ilişkili olduğunu, İYE geçiren hastalarda İKD'nin vitamin D eksikliği olmayan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir[36]. Çalışmamızda hastaların vitamin D düzeyleri bakılmamıştır. Hastalarımızın vitamin D düzeyleri hasta ve kontrol grubunda İKD'nin benzer bulunmasına yol açmış olabilir. Ancak aksi görüşü savunan araştırmacılar da mevcuttur. Van der Starre ve ark vitamin D düzeyleri ile İKD ve bakteriyemi arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır[37]. Vitamin D düzeylerinin İKD üzerine etkilerinin anlaşılabilmesi için İKD ile birlikte serum vitamin D düzeylerinin birlikte değerlendirildiği daha geniş olgu serileri ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamız, İYE geçiren çocuklarda üreyen bakterilerin cinsine, antibiyotik duyarlılıklarına ve eşlik eden renal hastalık varlığına göre idrar katelisidin düzeylerini karşılaştıran literatürde görebildiğimiz ilk çalışma olmuştur. Ancak hasta sayısının azlığı istatistiksel değerlendirmelerin tüm gruplarda yapılmasında kısıtlılık oluşturmuştur. Ayrıca vitamin D düzeyleri gibi İKD'ni etkileyebilecek faktörlerin de irdelenmesi sonuçları etkileyebilir.

Sonuç olarak; acil servise ve polikliniklere İYE ile ilgili şikayetlerle başvuran hastalarda İKD sistit-piyelonefrit ayrımında ve antibiyotik direncinin ön görülmesinde yol gösterici değildir. Ancak E. coli dışı enfeksiyonların erken tanınmasını sağlayabilir ve hastaların erken dönemde ampirik tedavisinin seçiminde etkili olabilir. Steril piyürisi ve eşlik eden üriner anomalisi olan çocuklarda İKD'nin yüksek bulunması katelisidinin İYE'ndan koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- Hasta grubuyla kontrol grubu arasında, hasta alt gruplarının her birinin kontrol grubuna göre ve hasta alt gruplarının kendi içerisinde yapılan karşılaştırmalarda idrar katelisidini düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
- Total hasta grubunda lökosit esteraz pozitif hastaların idrar katelisidin düzeyleri negatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.043$). Enfeksiyon grubunda bu konuda fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Nitrit pozitifliği açısından hasta grubuyla kontrol grubu arasında ve hasta alt gruplarının birbirleri arasında idrar katelisidin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Sistit grubunda erkek hastaların idrar katelisidin düzeyleri kızlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.044$). Diğer gruplarda bu fark yoktu.
- Sistit grubunda E. coli dışı bakteri ile enfekte hastaların idrar katelisidin düzeyleri E. coli ile enfekte hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.044$).
- Piyelonefrit grubunda ESBL(+) E. coli ile enfekte hastaların idrar katelisidin düzeyleri ESBL(-) E. coli ile enfekte hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.045$)
- Hem total hasta grubunda hem de sistit grubunda E. coli dışı bakteri ile enfekte hastaların idrarları ESBL (-) E. coli ile enfekte hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.044$ ve $p=0.044$)
- Hem total hasta grubunda hem de alt gruplarda antibiyotik direnci ile idrar katelisidin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).
- Steril piyüri grubunda eşlik eden renal hastalığı olan hastaların idrar katelisidin düzeyleri hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.033$).

7. KAYNAKLAR

1. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. J Pediatr (Rio J). 2015;91:S2-10.

2. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol. 2015;67:546-558.

3. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Paediatric Society IDaIC, C.mmunity Paediatrics Committee. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. Paediatr Child Health. 2014;19:315-325.

4. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. Am Fam Physician. 2011;83:409-415.

5. Roberts KB, Subcommittee on Urinary Tract Infection SeCoQIaM. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics. 2011;128:595-610.

6. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. Pediatr Nephrol. 2006;21:1131-1137.

7. Chromek M, Slamová Z, Bergman P, et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. Nat Med. 2006;12:636-641.

8. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2810-2816.

9. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. Pharmaceuticals (Basel). 2014;7:545-594.

10. Chromek M. The role of the antimicrobial peptide cathelicidin in renal diseases. Pediatr Nephrol. 2015;30:1225-1232.

11. Bissinger RL. Renal physiology Part 1: Structure and function. Neonatal Netw. 1995;14:9-20.

12. Blake J, Rosenblum ND. Renal branching morphogenesis: morphogenetic and signaling mechanisms. Semin Cell Dev Biol. 2014;36:2-12.

13. Bates Carlton HJ, Sims-Lucas Sunder. Embryonic Development of the Kidney2016.

14. Matsell DG, Cojocaru D, Matsell EW, Eddy AA. The impact of small kidneys. Pediatr Nephrol. 2015;30:1501-1509.

15. Pohl HG, Belman AB. Congenital anomalies of the urinary tract. Curr Pediatr Rev. 2014;10:123-132.

16. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. Nat Rev Nephrol. 2015;11:720-731.

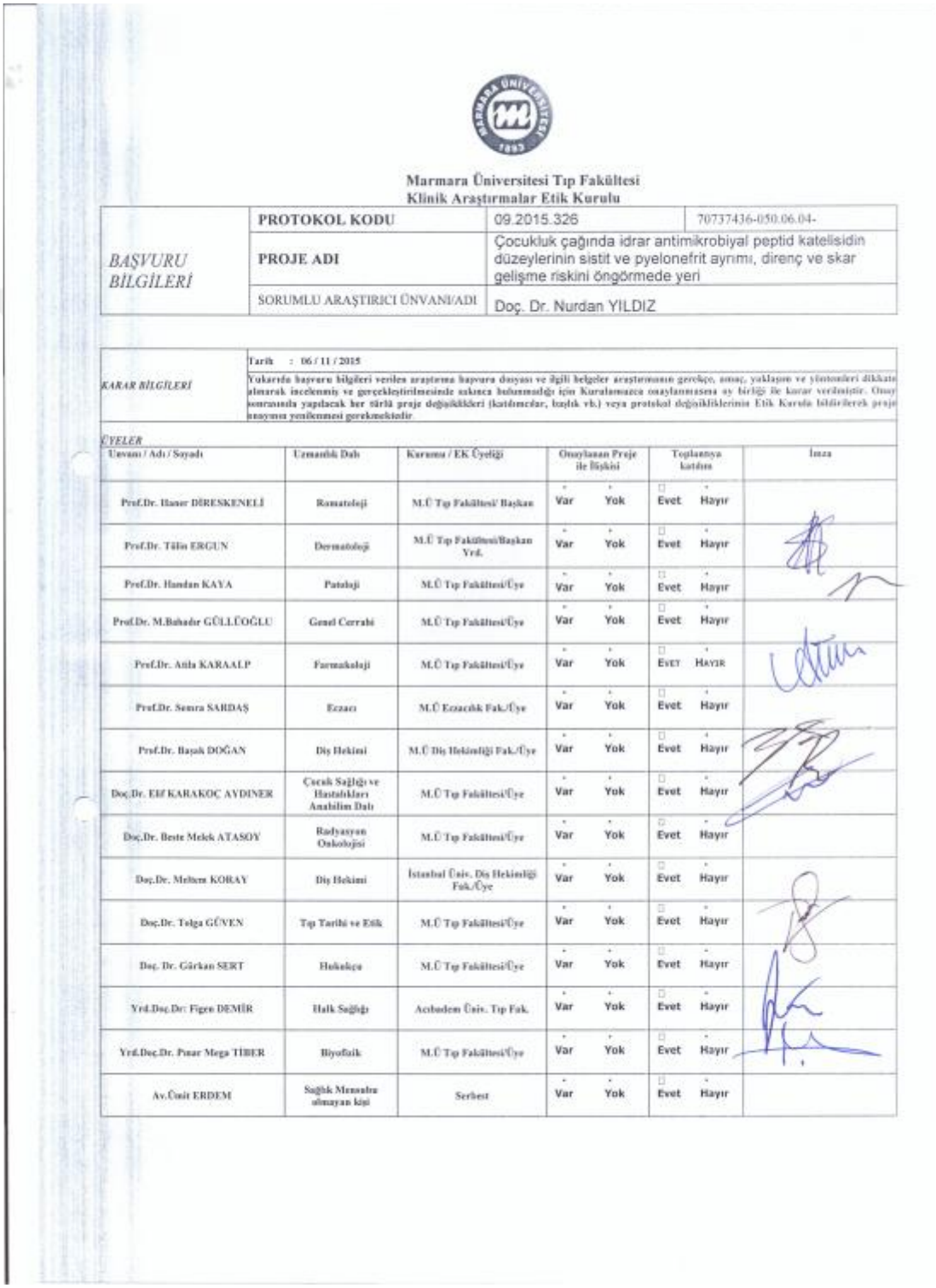
17. Cohen R, Raymond J, Faye A, et al. [Management of urinary tract infections in children. Recommendations of the Pediatric Infectious Diseases Group of

the French Pediatrics Society and the French-Language Infectious Diseases Society]. Arch Pediatr. 2015;22:665-671.
18. Taguchi A, Nishinakamura R. Nephron reconstitution from pluripotent stem cells. Kidney Int. 2015;87:894-900.
19. Saint-Faust M, Boubred F, Simeoni U. Renal development and neonatal adaptation. Am J Perinatol. 2014;31:773-780.
20. Upadhyay KK, Silverstein DM. Renal development: a complex process dependent on inductive interaction. Curr Pediatr Rev. 2014;10:107-114.
21. Bontemps S, Lagrée M, Dessein R, Maftei A, Martinot A, Dubos F. [Management of urinary tract infections in children. Evaluation of clinical practice]. Arch Pediatr. 2015;22:24-31.
22. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. BMJ Clin Evid. 2015;2015.
23. Schmidt B, Copp HL. Work-up of Pediatric Urinary Tract Infection. Urol Clin North Am. 2015;42:519-526.
24. Tsai IJ. The Role of Renal Ultrasound in Children with Febrile Urinary Tract Infection. Pediatr Neonatol. 2016;57:83-84.
25. Säemann MD, Hörl WH, Weichhart T. Uncovering host defences in the urinary tract: cathelicidin and beyond. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:347-349.
26. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. Pediatr Nephrol. 2016;31:1253-1265.
27. Brannon JR, Thomassin JL, Desloges I, Gruenheid S, Le Moual H. Role of uropathogenic Escherichia coli OmpT in the resistance against human cathelicidin LL-37. FEMS Microbiol Lett. 2013;345:64-71.
28. Danka ES, Hunstad DA. Cathelicidin augments epithelial receptivity and pathogenesis in experimental Escherichia coli cystitis. J Infect Dis. 2015;211:1164-1173.
29. Doss M, White MR, Tecle T, Hartshorn KL. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. J Leukoc Biol. 2010;87:79-92.
30. Nielsen KL, Dynesen P, Larsen P, Jakobsen L, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Role of urinary cathelicidin LL-37 and human β-defensin 1 in uncomplicated Escherichia coli urinary tract infections. Infect Immun. 2014;82:1572-1578.
31. Oottamasathien S, Jia W, McCoard L, et al. A murine model of inflammatory bladder disease: cathelicidin peptide induced bladder inflammation and treatment with sulfated polysaccharides. J Urol. 2011;186:1684-1692.
32. Waseem M, Chen J, Paudel G, et al. Can a simple urinalysis predict the causative agent and the antibiotic sensitivities? Pediatr Emerg Care. 2014;30:244-247.
33. Liptáková A, Podracká L, Siegfried L. [Urinary tract infections in children caused by uropathogenic strains of Escherichia coli and the role of the innate immune response mediated by the toll-like receptor 4 and antimicrobial peptide cathelicidin in their clinical course]. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2007;56:72-77.

34. Caterino JM, Hains DS, Camargo CA, Quraishi SA, Saxena V, Schwaderer AL. A Prospective, Observational Pilot Study of the Use of Urinary Antimicrobial Peptides in Diagnosing Emergency Department Patients With Positive Urine Cultures. Acad Emerg Med. 2015;22:1226-1230.
35. Hertting O, Holm Å, Lüthje P, et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary bladder. PLoS One. 2010;5:e15580.
36. Övünç Hacıhamdioğlu D, Altun D, Hacıhamdioğlu B, et al. The Association between Serum 25-Hydroxy Vitamin D Level and Urine Cathelicidin in Children with a Urinary Tract Infection. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8:325-329.
37. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Thomson U, et al. Urinary proteins, vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case control study. PLoS One. 2015;10:e0121302.
38. Riccabona M. Imaging in childhood urinary tract infection. Radiol Med. 2016;121:391-401.
39. Naber KG, Alidjanov JF. [Are there alternatives to antimicrobial therapy and prophylaxis of uncomplicated urinary tract infections?]. Urologiia. 2016:37-44.
40. dos Santos Junior AC, de Miranda DM, Simões e Silva AC. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an embryogenetic review. Birth Defects Res C Embryo Today. 2014;102:374-381.
41. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. Int J Infect Dis. 2013;17:e1121-1124.

8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	09.2015.326	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Çocukluk çağında idrar antimikrobiyal peptid katelisidin düzeylerinin sistit ve pyelonefrit ayrımı, direnç ve skar gelişme riskini öngörmede yeri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Nurdan YILDIZ	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 06 / 11 / 2015 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, bütçe vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılımı	İmza
Prof.Dr. Ilıner DERESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi' Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Meslekleri olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	

EK-2. HASTA ONAM FORMU

BİLGİLENDİRME ve GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Proje Konusu: İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda pyelonefrit-sistit ayırımı, antibiyotik direncini öngörmede idrar katelisidin düzeyinin önemi

Yürütücü: Doç. Dr. Nurdan YILDIZ, Dr. Serim PUL

Sayın Veli .....

Çocuğunuz idrar yolu enfeksiyonu geçirmektedir. İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda en sık ateşli enfeksiyon nedenidir. Enfeksiyon tamamen iyileşebileceği gibi böbreklere zarar vererek kalıcı hasarlar oluşturabilir. İdrar yolu enfeksiyonu her zaman için tekrarlayabilir. Çocuğunuzda idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlayan böbrek ve idrar yolları ile ilgili yapısal bozukluklar olabilir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve oluşturabileceği böbrek hasarı, tansiyon yüksekliği, kronik böbrek yetmezliği ve bunun sonucunda sürekli diyalize bağlı kalma gibi hayatı kötü etkileyen sonuçlar doğurabilir.

İdrar yolu enfeksiyonunun hangi hastada böbrek hasarı oluşturacağını öngörmek için tüm dünyada araştırmalar devam etmektedir. Erişkinlerde bu hasarı ve tedavide hangi ilaçların daha etkili olduğunu öngören ***katelisidin*** isimli bir protein üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar olumlu sonuç vermiş, söz konusu hasarı erken dönemde öngörmek ve engellemek ile ilgili önemli adımlar atılmıştır. Ancak bu konuda çocuklarda yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bu araştırma olumlu sonuçlanırsa basit bir idrar tetkikiyle pyelonefrit riski ve dirençli bakteriler öngörülecek, başlangıç tedavisinde en etkin ve güvenli ilaçlar seçilebilecektir. Bunun sonucunda idrar yolu enfeksiyonunun yukarıda anlatılan istenmeyen sonuçları önlenebilecektir.

Çocuğunuza mevcut şikayetleri nedeniyle idrar tahlili ve idrar kültürü yapılması gerekmektedir. Çocuğunuzun ateşi varsa pyelonefrit tanısı için gerekli olan kan sayımı ve CRP tetkikleri istenecektir. Bu tetkikler ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği düşünülen hastalara yapılır ve çocuğunuza yapılması gerekli tetkiklerdir. Bunun dışında **çalışmamıza katılmayı kabul ettiğiniz taktirde sadece bir kez 2 ml kadar idrar örneği alınacak ve yalnızca bu çalışmada kullanılacaktır**. Bu çalışma kapsamında yapılacak tetkik için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu işlem çocuğunuza zarar vermeyecek ve herhangi bir risk oluşturmayacaktır. Çocuğunuzun çalışmaya katılıp katılmaması normal takip ve tedavisini kesinlikle etkilemeyecektir.

Çalışmamıza toplam 200 hasta dahil edilecektir. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz özenle korunacaktır.

GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum, anladım. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.
Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı ve çalışma için idrar örneği alınmasını kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı -Soyadı Tarih

İmzası Telefon no

Açıklamaları yapan doktorun Adı-Soyadı Tarih

İmzası

EK-3. SAĞLIKLI ÇOCUK ONAM FORMU

BİLGİLENDİRME ve SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Proje Konusu: İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda pyelonefrit-sistit ayırımı, antibiyotik direncini öngörmede idrar katelisidin düzeyinin önemi

Yürütücü: Doç. Dr. Nurdan YILDIZ, Dr. Serim PUL

Sayın Veli .....

İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda en sık ateşli enfeksiyon nedenidir. Enfeksiyon tamamen iyileşebileceği gibi böbreklere zarar vererek kalıcı hasarlar oluşturabilir. İdrar yolu enfeksiyonu her zaman için tekrarlayabilir. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlayan böbrek ve idrar yolları ile ilgili yapısal bozukluklar olabilir. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve oluşturabileceği böbrek hasarı tansiyon yüksekliği, kronik böbrek yetmezliği ve bunun sonucunda sürekli diyalize bağlı kalma gibi hayatı kötü etkileyen sonuçlar doğurabilir.

İdrar yolu enfeksiyonunun hangi hastada böbrek hasarı oluşturacağını öngörmek için tüm dünyada araştırmalar devam etmektedir. Erişkinlerde bu hasarı ve tedavide hangi ilaçların daha etkili olduğunu öngören ***katelisidin*** isimli bir protein üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar olumlu sonuç vermiş, söz konusu hasarı erken dönemde öngörmek ve engellemek ile ilgili önemli adımlar atılmıştır. Ancak bu konuda çocuklarda yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle daha fazla araştırma gerektirmektedir. Bu araştırma olumlu sonuçlanırsa basit bir idrar tetkikiyle pyelonefrit riski ve dirençli bakteriler öngörülecek, başlangıç tedavisinde en etkin ve güvenli ilaçlar seçilebilecektir. Bunun sonucunda idrar yolu enfeksiyonunun yukarıda anlatılan istenmeyen sonuçları önlenebilecektir.

Yukarıda açıklanan nedenlerle planlanan çalışmamıza 200 hasta dahil edilmesi planlanmaktadır. Elde ettiğimiz sonuçların istatistiksel olarak doğru değerlendirilmesi ve bilime katkıda bulunabilmesi için sağlıklı çocuklardaki sonuçlarla karşılaştırılması gerekmektedir. Çalışmamıza toplam 100 sağlıklı gönüllü dahil edilmesi planlandı.

Çalışmamıza sağlıklı kontrol olarak katılmayı kabul ettiğiniz taktirde çocuğunuzdan sadece bir kez idrar tahlili, idrar kültürü ve 2 ml kadar idrar örneği alınacaktır. Bu çalışma kapsamında yapılacak tetkikler için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu işlem çocuğunuza zarar vermeyecek ve herhangi bir risk oluşturmayacaktır. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz özenle korunacaktır.

GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum, anladım. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.
Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı ve çalışma için idrar örneği alınmasını kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı -Soyadı	Tarih
İmzası	Telefon no
Açıklamaları yapan doktorun Adı-Soyadı	Tarih
İmzası	