

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

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA NÖTROFİL KEMOTAKSİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. K. Kemal KILIÇAL /

Eskişehir, 1991

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
KISALTMALAR	
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	47
ÖZET.....	49
KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

ASB	---	Aseptomatik bakteriüri
cGMP	---	Siklik guanozin monofosfat
Con-A	---	Konkanavalin A
CFI	---	Kemotaktik faktör inaktivatör
CRP	---	C reaktif protein
ESH	---	Eritrosit sedimantasyon hızı
IVP	---	Intravenöz pyelografi
İYE	---	İdrar yolu enfeksiyonu
KVAH	---	Kostovertebral açı hassasiyeti
MSÜG	---	Miksiyon sistoüretrografi
RUSG	---	Renal ultrasonografi
VÜR	---	Veziko-üreteral reflü
ZAS	---	Zimozan aktive serum

GİRİŞ

Bakteriyel idrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocukluk yaş grubunda sık görülen hastalıklar arasındadır¹. İYE'nda klinik belirtiler hastanın yaşına bağlı olarak değiştiğinden ve erken çocukluk döneminde üriner sisteme yönelik belirgin yakınmalara neden olmadığından kolaylıkla gözden kaçmaktadır. Ayrıca asemptomatik bakteriürinin sık görülmesinin İYE'nun çocukluk yaş grubundaki gerçek sıklığının bilinmemesinde önemli bir etken olduğu belirtilmektedir¹⁻³. Bu konuda yapılmış en yaygın genelleme solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada hastalık oluşturdıklarıdır⁴.

Çocuklarda gözlenen İYE'ları bu yaş grubunda hayati tehlike oluşturabileceği gibi erişkinlerin de ağır böbrek hastalıklarına öncülük ettiğinden her iki yaşam dönemi için de önem taşımaktadır⁵. Son yirmi yılda çocukluk çağı İYE'larının önemi giderek daha iyi anlaşılır hale gelirken, ülkemizin önde gelen sağlık sorunlarından biri olduğu da bildirilmektedir⁶.

Enfeksiyon, alt düzeyde kaldığı sürece böbrekler için bir tehlike oluşturmazken üst düzeydeki enfeksiyonlar böbrek fonksiyonlarını değişik derecelerde bozarak böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir^{1,2,4,7,8}. Sık tekrarlayan üst düzeydeki enfeksiyonlarda böbrek hasarı daha sıklıkla oluşabileceği gibi ilk enfeksiyonda bile skarlaşma olduğu gösterilmiştir^{8,9}. Bu nedenle böbrek hasarını önlemek için İYE'larının erken tanımlanması, düzeyinin belirlenmesi, özellikle üst düzey İYE'larının daha uzun süreli tedavisi ve takibinin gerektiği bildirilmektedir^{1-3,7-9}.

21. yüzyıla girerken tıp alanındaki, özellikle immünoloji dalındaki araştırmalara hergeçen gün yenileri eklenmektedir. İYE'lerinin patogenezinde ve böbrek hasarının oluşumu veya önlenmesinde immünitenin rolünün araştırıldığı birçok çalışma sürdürülmektedir¹⁰⁻¹³. Enfeksiyon etkenlerine karşı vücut direnci spesifik (özgül) ve nonspesifik (özgül olmayan) immün sistem aracılığı ile sağlanır. Nonspesifik immünitenin bir parçasını oluşturan kemotaksis, enfeksiyon odağına hücrelerin göçü sonucu enfeksiyonun kontrol altına alınmasında önemli rol oynayan mononükleer fagositik sistem hücrelerinin bir fonksiyonudur¹⁴. Nonspesifik immünitenin etkili olabilmesi için kemotaksisin normal olmasının önemi büyüktür. Son yıllarda geliştirilen in vitro kemotaksis yöntemlerinin yaygın olarak klinik uygulamaya girmesi, bir çok yeni kemotaksis bozukluklarının tanımlanabilmesine yol açmış ve azalmış kemotaktik cevap ile enfeksiyona eğilim arasında yakın ilişki olduğu kanıtlanmıştır¹⁵⁻¹⁷. İYE'nda nötrofil kemotaksisinin sekonder süpresyonunun patogeneizde önemli rol oynadığı, özellikle üst düzey İYE sırasında hücrel immün cevapta azalma olduğu belirtilmektedir^{10-13,18,19}.

Çalışmamızda, İYE'lu çocuklarda nötrofil kemotaksisinin patogenezdaki rolü ve enfeksiyon düzeyinin belirlenmesi için noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabileceği göz önüne alınarak, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla üst-alt düzey ayrımı yapılan hastalarda nötrofil kemotaksisi yönünden bir farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

Üriner sistem, çocukluk yaş grubunda bakteriyel enfeksiyonların en sık görüldüğü yerlerden biridir²⁰. Üretra, mesane, üreterler, böbrek pelvisi, kaliksler ve böbrek parankimi gibi üriner sistem bölümlerinden biri veya birkaçının enfekte olması İYE olarak tanımlanmaktadır³. Üretra ve mesanede enfeksiyon varsa alt düzey İYE, üreterler, böbrek pelvisi, kaliksler ve parankim tutulmuş ise üst düzey İYE terimleri kullanılmaktadır¹⁻³.

Çocuklarda İYE'lerinin çoğu asemptomatiktir ve çocuğun yaşı ne kadar küçükse belirtiler de o kadar nonspesifiktir⁷. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda gözden kaçmakta ve tanıda güçlük yaratmaktadır¹⁻⁵. Görülme sıklığı tam olarak bilinmemekte ve çeşitli yayınlarda farklı sonuçlar verilmektedir. İYE prevalansı yaş ve cinse göre değişiklik gösterir. Yenidoğan döneminde İYE sıklığı % 0.1-1 arasında değişmektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sıklığı % 10'a kadar yükselebilir. Yenidoğan döneminde erkek bebeklerde daha fazla görülmektedir^{1,2,8,21}. Bu dönemdeki İYE'lerinin yüksek görülmesinin immünolojik immatürite ile ilgisi olduğu belirtilmektedir¹. İYE sıklığının, süt çocukluğu döneminde % 1, okul öncesi % 1.9-4, okul yaşlarındaki kızlarda: % 2.5-5, erkeklerde % 0.03-0.04 arasında değiştiği bildirilmektedir^{1,2,5,7,8}. İYE sıklığı iki yaşından sonra kızlarda artarken, erkeklerde düşmektedir^{1,2,5}. İmmünitelerinde bozukluk olduğu bilinen malnütrisyonlu çocuklarda İYE daha sık görülmektedir²².

Etyoloji:

İYE'nun en sık etkeni bakterilerdir. Virüs, fungus ve protozoalara bağlı enfeksiyon daha az görülür¹. Gram negatif mikroorganizmalardan en fazla enfeksiyon etkeni olanlar; E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter aerogenes, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens ve Salmonella'dır³. Gram pozitif mikroorganizmalar ise Staphylococcus epidermidis, Enterococcus, Staphylococcus aureus ve Staphylococcus saprophyticus olarak sıralanabilir³. En sık saptanan etken E. coli'dir^{1-3,7,23}. Tüm enfeksiyonların % 75-90'ından E. coli sorumludur^{2,3}. E. coli ilk enfeksiyonların % 80'inden fazlasını, tekrarlayan enfeksiyonların ise % 75'ini oluşturmaktadır^{7,23}. Daha az sıklıkla Klebsiella, Proteus, Staphylococcus ve Pseudomonas etken olabilmektedir^{2,3,7,23}. Proteus, Pseudomonas ve Klebsiella daha çok kronik veya tekrarlayan enfeksiyonlara eşlik eder^{3,23}. Adenovirüs tip 11 ve 21 akut hemorajik sistit'e neden olur. Candida albicans ise devamlı kateter bulunan hastalarda, uzun süre antibiotik kullanımında ve immün yetmezliği olan hastalarda etken olabilir³. Etken olarak Proteus'un saptanması bir enfeksiyon taşının varlığını gösterebilir²³.

Patogenez:

İYE'nunda patogenez mikroorganizmaya ve vücudun savunma sistemine bağlıdır^{3,10}.

Bakteriler üriner sisteme direkt olarak üretra yoluyla veya hematojen yolla girebilirler^{2,3}. En sık görülen giriş yolu üretradan mesaneye bakterilerin çıkmasıdır^{2,3,8,10}. Hematojen yolla bulaşma daha çok yenidoğan bebeklerde ve septisemili hastalarda görülmektedir¹⁻³. Lenfatik bulaşmanın da söz konusu olduğu belirtilmektedir³.

İYE'nda bakterilerin kaynağı fekal floradır^{1,10,24}. Distal üretrada kolonize olan bakteriler, idrar yaparken idrarın türbülansı ile birlikte mesaneye

ulařır⁸. Kız çocuklarında İYE'nun başlangıcından önce vaginal kolonizasyon gsterilmiřtir¹⁰.

Enfeksiyon ajanının patojenitesini belirleyen etmenler; kolonizasyon, yapışma ve girme, çoğalma, yayılma, immün sisteme direnme ve virulan faktörler yapma şeklinde sıralanabilir²⁵. İYE'na neden olan birçok bakteri yapışma yeteneğine sahiptir^{2,3,10,23}. E. coli'nin 150'den fazla O Serogrubu vardır ve sadece bir kaçı (01,02,04,06,07,0.75) İYE'ndan sorumludur³. Daha ok E. coli ve Proteus mirabilis'te bulunan fimbrialar bakterilerin romukoid veya üroepitelyal hücrelere bağlanmasını sağlarlar^{2,3,10}. Tip 1 fimbria, P fimbria ve X fimbria adları verilen 3 tip fimbria gösterilmiştir. Tip 1 fimbria epitelyal hücrelerde mannoz bulunan reseptörlere bağlanır. Tip 1 fimbria'nın Tamm-Horsfall proteinine yapışması bakterilerin içeri girmesini engelleyen koruyucu bir mekanizmadır. P fimbria epitelyal hücrelerde spesifik glikolipid reseptörlere bağlanmaktadır ve mannoza dirençlidir. Nefropatik bakteriler mannoza dirençli fimbrialara sahiptirler. P fimbria'nın üreteral mukozaya bağlanmasıyla bakteriyel endotoksinin toksik etkisi görülür ve üreteral peristaltizmin azalmasıyla bakterinin üst tarafa geçmesi kolaylaşır. Bakteriler üreterde sekonder paraliziye neden olarak obstrüktif bir etki göstermektedirler. X fimbria da roepitelyuma bağlanma yeteneğindedir. Üst riner sisteme eğilimi vardır ve reseptör yerleri gsterilememiştir^{3,10}.

ropatojenik E. coli'ler fimbrialardan başka virulansı etkileyecek başka özelliklere de sahiptir: spesifik O-serotipleri, endotoksin yapımı (hemolizin ve kolisin V gibi) ve mannoza dirençli hemagltinasyona aracılık eden adhezinler sayılabilir²³. Bu virulans faktörleri anatomik olarak normal üriner sisteme sahip olan çocukların enfeksiyonu ve kolonizasyonunda önemlidir. Kapsüler K antijenleri opsonizasyon ve fagositoz olaylarına karışarak bakterinin invazyonunu artırır. Bakteriyel endotoksin üreter düz kaslarına etki ederek peristaltizmi azaltır ve üreteral obstrüksiyona neden olur^{3,10}. Bu tıkanıklık sonucu üreterdeki türbülans akımı etkinliğini kaybedeceğinden bakterilerin böbreğe ulaşması kolaylařır¹⁰. Vezikoüreteral reflü'nn (VR) varlığında bu olay daha da belirginleşir.

Bakterilerin intrarenal reflüsü ve böbrek içi basıncının artmasıyla skarlaşma oluşur^{2,10}.

İYE'nun oluşmasını, tekrarlamasını ve üst düzey enfeksiyonu şeklinde ortaya çıkmasını kolaylaştıran nedenler vardır^{1-3,7,26}:

1. İntrensek nedenler:
 - Obstrüksiyon.
 - Staz.
 - Vezikoüreteral reflü.
 - Gebelik.
 - Renal skarlar.
 - Renal medullanın hiperosmolalitesi.
 - Bağlanma için hücre reseptör yerleri.
 - İmmün yetersizlik.
 - Metabolik bozukluklar.
 - Genetik predispozisyon.
 - B veya AB kan grubu.
 - Kabızlık.
 - Parazitler.
 - Bakterinin invazyon kapasitesinin fazla olması.
 - Böbreğin kongenital anomalileri.
2. Ekstresek nedenler:
 - Üretraya yapılan girişimler (katater).
 - Antimikrobiai ajanlar.

En önemli faktör idrar akımının, obstrüksiyon veya mesane disfonksiyonu sonucu duraksamasıdır¹⁻³. Buna yol açan en sık nedenler şunlardır³:

1. Üreter veya üretrada kongenital anomaliler (valv, stenoz)
2. Taş
3. Disfonksiyonel voiding.
4. Ekstresek üreteral veya mesane basısı.
5. Nörojenik mesane.

Bu faktörler sonucu oluşan staz enfeksiyona yatkınlığı artırır.

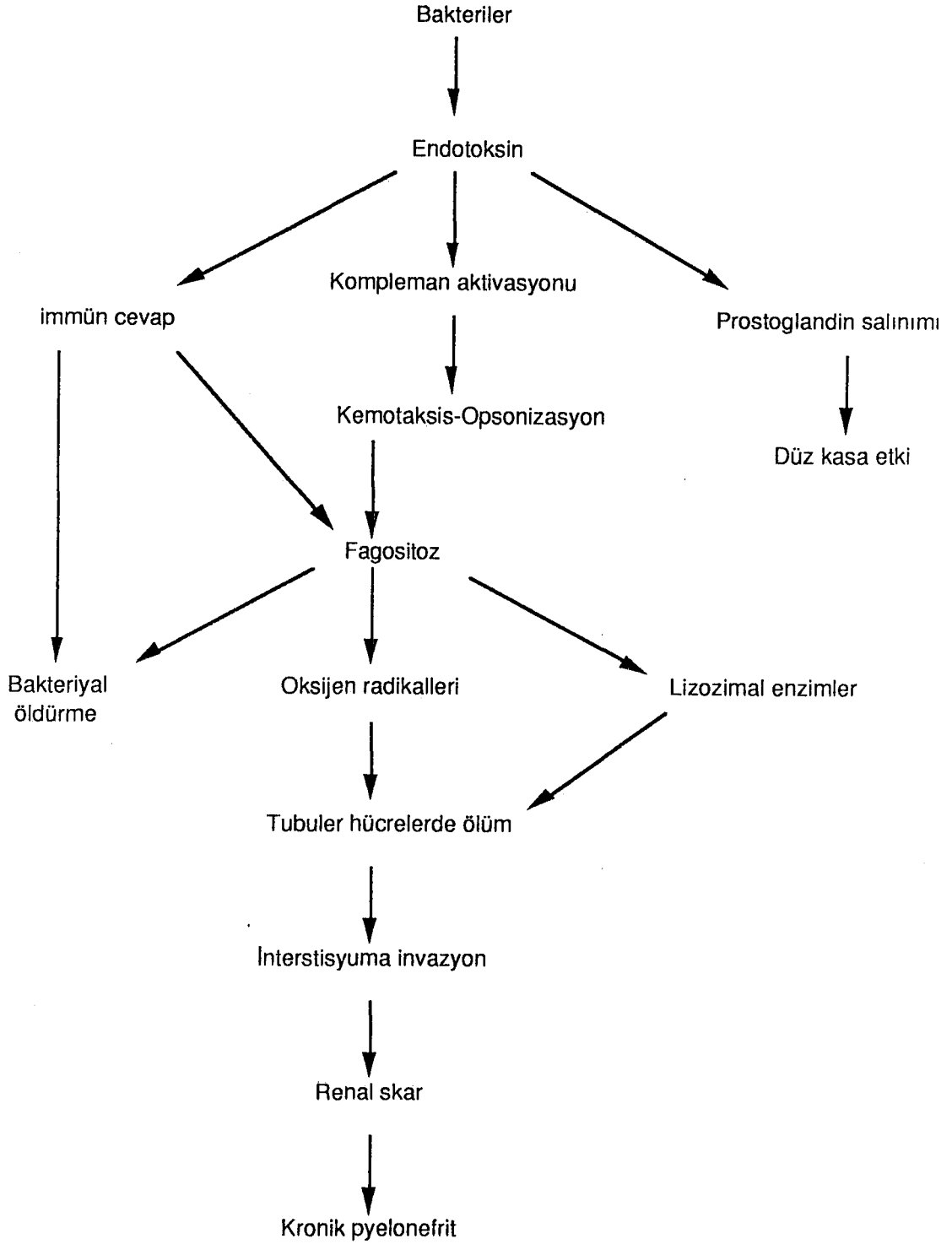
VÜR, büyüyen böbrekte skarlaşmaya yol açması nedeni ile çocukluk yaş grubunda bir problem olarak karşımıza çıkar^{1,2,23,26,27}. VÜR'ün derecesi ile renal skar sıklığı arasında ilişki göze çarpmaktadır²⁶. Kronik pyelonefritli çocukların % 90'ında VÜR bulunmaktadır². İYE ile VÜR kombinasyonu renal hasar için yüksek bir risk oluşturmaktadır^{1,2,28}.

Üriner sistemde bulunan savunma mekanizmaları aşağıda sıralanmıştır^{3,10,24}:

- 1.İdrarın antibakteriyal aktivitesi.
- 2.Postpubertal erkeklerde prostatik sekresyon.
- 3.Mesane mukozasının antibakteriyal aktivitesi.
- 4.İdrar akımının mekanik yıkama etkisi.
- 5.İdrarda yüksek osmolalite ve düşük pH.
- 6.Üromukoidin bakteri bağlanmasını önleyici etkisi.
- 7.Vaginadaki düşük pH.
- 8.Humoral immünite.
- 9.Lokal sekretuar immünite.
- 10.Normal flora.

Üriner sisteme bakterilerin girmesiyle bir immün cevap meydana gelir ve bunun sonucunda bakteri ölür veya canlılığını sürdürerek enfeksiyona neden olur¹⁰. Primer savunma mekanizmaları yetersiz kalırsa, lökosit kemotaksisi ve fagositoz gibi sekonder olaylar devreye girer²⁴.

Enfeksiyona karşı immün sistemin çalışması şu şekilde gösterilebilir^{10,25}:



Görüldüğü gibi immün sistem kontrol edilemez ise, bakterilerin

öldürülmesi ile birlikte üriner sisteme de zarar vermektedir. Tedavi edilmeyen renal enfeksiyonu takiben ilerleyici renal hasar inflamatuvar cevaba bağlı olarak oluşabilmektedir¹⁰. Pyelonefritte kronik renal skarlar akut süpüratif faz sırasında oluşan doku yıkımı ve inflamasyon sonucudur²⁹. Akut enfeksiyon döneminde çeşitli faktörlerin etkisiyle nötrofil kemotaksisinde azalma meydana gelmekte ve bu azalma sonucu böbrek hasarının önlendiği bildirilmektedir^{19,30-33}.

Klinik:

İYE çocukluk yaş grubunda sıklıkla asemptomatik seyretmektedir^{1,2,8}. Semptomatik olgularda yakınmalar çocuğun yaşına ve mesanenin veya böbreğin tutulumuna bağlı olarak değişmektedir^{1-3,23}. Yenidoğanlarda ve 2 yaşın altındaki çocuklarda belirtiler nonspesifiktir^{1-3,34}.

Yenidoğan dönemindeki İYE'leri, ateş veya hipotermi, kusma, sarılık, ishal, abdominal distansiyon, emme güçlüğü, konvülsiyon, letarji veya irritabilite gibi belirtilerle sepsise benzer tablo şeklinde görülebilmektedir^{1-3,23,27,34}. Yenidoğan bebekler enfeksiyonu sınırlayamadıklarından dokuya invazyon fazladır ve bakteriyemi olasılığı yüksektir. İYE'lu yenidoğan bebeklerin % 30'unda pozitif kan kültürü saptandığı bildirilmektedir²³.

Süt çocuklarında da sistemik hastalık belirtileri vardır, fakat yenidoğan bebekler gibi toksik görünüm genellikle bulunmayabilir. Ateş en sık rastlanan bulgudur^{2,3,23}. Gelişme geriliği, kilo alamama, kusma, ishal, karın ağrısı, huzursuzluk, iştahsızlık, sık idrar yapma ve kötü kokulu idrar gibi yakınmalar görülmektedir^{1-3,23}.

Okul öncesi çocuklarda, okul döneminde ve adolesanda yakınmalar üriner sisteme yönelmektedir. Dizüri ve sık idrar yapma en sık rastlanan yakınmalardır. İdrar zorluğu, idrarını tutamama, enüresis, idrar çapında azalma, ağrıya bağlı az idrar yapma, kötü kokulu idrar ve makroskopik hematüri gibi belirtiler görülebilir^{1-3,23,27,34}.

Üst düzey İYE'nda ateş, titreme, kusma, böğür ağrısı, kostovertebral aç hassasiyeti (KVAH) ile birlikte sık idrar ve dizüri gibi üriner sisteme yönelik yakınmalar da bulunabilir^{1-3,23}.

Alt düzey İYE'nda sık idrar yapma, idrar yaparken ağrı, idrar zorluğu, suprapubik ağrı ve nadiren makroskopik hematüri gibi belirtiler görülmektedir¹⁻³. Ateş genellikle saptanmamaktadır.

Çocukluk yaş grubunda, bu klasik belirtilerle üst düzey İYE'nu alt düzey İYE'ndan ayırt etmek tedavi ve izlem açısından önemlidir²³.

İYE'ları komplike ve komplike olmayan İYE olarak aşağıda belirtilen kriterlere göre ayırt edilebilir²³.

	Komplike	Komplike olmayan
Yaş	<3 ay	>3 ay
Sistemik semptom	+	-
Bilinen ürolojik anomali	+	-
Fizik inceleme: Ateş	+	-
Böğür ağrısı	+	-
Abdominal kitle	+	-
Laboratuvar: Nadir patojen	+	-
Azotemi	+	-
Lökositoz	+	-
Obstrüksiyonun radyolojik gösterilmesi	+	-

Bütün yenidoğan bebeklerin, pyelonefritin klinik olarak tanımlandığı hastaların ve üriner sistemde mekanik veya fonksiyonel obstrüksiyon gösterilen bütün çocukların komplike İYE'lu olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir²³.

Küçük çocuklarda enfeksiyona bağlı renal skar riski büyük çocuk veya

erişkinlerden daha fazladır^{1,2,4,23}. İlk semptomatik İYE'dan sonra kızların % 5'inde, erkeklerin % 13'ünde renal skar geliştiği gösterilmiştir³⁵. İlk İYE'nu takiben renal skar oluşumu erken tanının ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır^{36,37}. Küçük yaşlarda VÜR ile birlikte İYE olan hastaların % 98'inde, radyolojik olarak böbreklerde skar geliştiği bildirilmektedir²⁶. Otopsielerde rastlanan böbrek lezyonlarının en yaygını pyelonefrittir ve kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir^{1,14}.

Tanı:

Semptomatik İYE'nun sıklığı asemptomatik bakteriüri(ASB)'den daha azdır^{2,8}. ASB prevalansı prematürelere yaklaşık % 3, miadında yenidoğan bebeklerde % 1, süt çocukluğu döneminde kızlarda % 1.8, erkeklerde % 0.5, okul öncesi dönemde % 0.8-1, okul döneminde % 1.5-4.6 arasında değişmektedir^{6,8}. ASB'nin sıklığı ve semptomatik İYE'lu çocuklarda yakınmaların yaşa ve enfeksiyon düzeyine bağlı olarak çeşitli belirtilerle karşımıza çıkması nedeniyle tanı gözden kaçabilir. Tanı için İYE'ndan şüphelenmek gerekir.

İYE'da tanı, idrarda bakterinin varlığını göstermeye dayanır. Semptomatik hastaların idrarında 100.000 kol/ml. veya daha çok tek mikroorganizma üremesi İYE için % 90'dan fazla oranda spesifiktir^{2,3}. 50.000-100.000 kol/ml. arasında bakteri bulunması İYE'nun şüpheli olduğunu düşündürür ve kültür tekrarı yapılmalıdır¹⁻³. Asemptomatik hastalarda ise kesin tanı için arka arkaya alınmış 3 idrar kültüründe 100.000 kol/ml. veya daha fazla aynı bakterinin gösterilmesi gereklidir⁸.

İdrar kültürü için, üriner akımın diurnal ritmi nedeniyle ve bakteri konsantrasyonu daha fazla olduğundan sabah ilk idrar alınmalıdır²³. Çocuklarda idrar elde etmek için orta akım idrarının steril tüpe alınması, steril torba bağlanması, suprapubik aspirasyon ve kateterizasyon gibi teknikler kullanılabilir^{1,3,6,23}. Suprapubik aspirasyonla alınan idrarda az miktarda bakteri olsa da İYE tanısı için değerlidir^{1,2,23,35}. İdrarda anlamlı sayıda bakteri

bulduğunda, bakteri artıkları nitratları nitrite dönüştürerek test kağıtlarında renk değişikliği oluştururlar. Bu dipstik testlerin enfeksiyon olmasına rağmen % 30 negatif sonuç verdiği bildirilmektedir^{6,38}.

Bazı durumlarda İYE olsa bile kültür çalışmaları ile bakteri üretilmemektedir^{1,2,6,23,35}. Bu durumlar:

- 1.Çok dilüe idrar örneğinden kültür yapılmış olması,
- 2.Antibiyotik tedavisi alınması,
- 3.Idrara antiseptik solüsyonların karışması,
- 4.8 < idrar pH < 5,
- 5.Enfeksiyonun kronik veya hafif olması,
- 6.Bakterinin L formu olması,
- 7.Üst düzey enfeksiyonlarında intermittan bakteriüri,
- 8.Bakteri dışı bir patojen veya rutin vasatlarda kolay üremeyen bakteriyel ajan olmasıdır.

İdrarda bakteri, idrarın mikroskopta direkt incelenmesi veya gram boyama yapılarak bakılması ile de gösterilebilir^{3,23}.

Akut pyelonefritte geçici kronik pyelonefritte kalıcı konsantrasyon defektleri oluşur^{1,6}. İdrar dansitesi 1015'ten azdır.

Üst düzey İYE'lerinde idrarda hafif proteinüri saptanabilir. Akut enfeksiyon sırasında mikroskopik hematüri, nadir olarak ta makroskopik hematüri görülebilir¹.

Santrifüje edilmemiş 1 mm³. idrarda 5-8'den fazla beyaz kürenin varlığı veya santrifüje edilerek elde edilen idrar sedimentinde büyük büyütme ile bir mikroskop alanında 5 ve daha fazla beyaz küre görülmesine piyüri adı verilmektedir^{1,3}. Piyürinin, idrar kültüründe 100.000 kol/ml. üremesi olanların % 43-68'inde tesbit edilebildiği bildirilmektedir^{1,7,39}. Piyüri her İYE'da

görülmediğinden tanının atlanmasına yol açmaktadır. Beyaz küre silendirlerinin olması daha çok üst düzey İYE'nu düşündürür¹. Bazı durumlarda bakteriyel İYE olmasa da idrarda piyüri görülebilir^{1,6,23}. Steril piyüri denilen durumlar şunlardır:

1. Dehidratasyon
2. Travma, taş veya üriner sisteme bir işlem uygulanması.
3. Renal tüberküloz.
4. Akut poststreptokoksik glomerülonefrit ve diğer nefritler.
5. Oral polio aşısı.
6. Ateş.
7. Kimyasal irritasyon.
8. Hiperkloremik renal asidoz.
9. Apandisit.
10. Vulvo-vaginit.
- 11 Adenoviral sistit.

İYE'nun tanısında ve üst-alt düzey ayrımında kullanılan direkt ve indirekt yöntemler vardır. İYE'larında düzey belirlenmesinin amacı, hangi hastalara uzun süreli antibiyotik tedavisi ve takip gerektiğini saptayarak renal hasarı önlemektir⁴⁰. Renal parankimal tutulum, üretra ve mesanenin enfeksiyonundan daha uzun süren ve yaşamı büyük oranda tehdit eden bir durumdur^{1,2,35,40,41}.

Üst ve alt düzey İYE'nun belirlenmesinde kullanılan böbrek biopsisi, üreteral kateterizasyon ve mesane yıkama yöntemi invaziv uygulamalardır⁴⁰⁻⁴³.

Çocuklarda kliniğe ve basit laboratuvar bulgulara göre üst-alt düzey ayrımı yapılabilir^{1-3,40,41,43}. Yüksek ateş, böğür ağrısı ve KVAH, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nda artma ve C-reaktif protein (CRP)'de yükselme gibi klinik ve laboratuvar kriterlerin üst düzey İYE'nu göstermede değerli oldukları bildirilmektedir⁴⁰⁻⁴³.

Üst düzey enfeksiyonlarda, böbrek parankim hasarı sonucu idrarda fazla

miktarda bulunan β_2 -mikroglobulin, β -glukuronidaz, N-Asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG), laktik dehidrogenaz (LDH), anjiotensin konverting enzim (ACE), lizozim ve alkalen fosfataz ölçümlerinin enfeksiyon düzeyi tayininde kullanılabileceği belirtilmektedir^{40,44-48}.

İdrarda antikor kaplı bakterilerin gösterilmesi, Tamm-Horsfall proteinine ve etken olan bakteriye karşı oluşan antikorların saptanması, maksimum idrar konsantrasyon kapasitesinin ölçümü, tek doz antibiotik verilmesi ve radyolojik tetkiklerin de alt-üst düzey ayırımında kullanılan non-invaziv yöntemler olduğu bildirilmektedir^{40,41,43,47-50}.

Bu yöntemlerin hiç biri tek başına kullanılmamakta, klinik ile birlikte birkaç kriter kombine edilmektedir. Klinik ve laboratuvar bulgulara dayalı Jodal⁴³ kriterleri, alt-üst İYE'nun belirlenmesinde pek çok pediatrik nefroloji biriminde güvenle kullanılmaktadır.

Jodal kriterleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1.Klinik bulgular (39 °C'nin üstünde ateş, böğür ağrısı, KVAH).
- 2.20 mg/L'den yüksek CRP.
- 3.25 mm/h. veya daha yüksek ESH.
- 4.Maximal renal konsantrasyon kapasitesinin 815 m Osm/L'nin altında olması.
- 5.O antijenine karşı 1:128'in üzerinde antikor titresi.
- 6.Radyolojik bulguların görülmesi.

Bu kriterlerin her İYE'lu çocuğa uygulanmasının zor olması nedeniyle Jodal kriterleri modifiye edilerek kullanılmaktadır. Son yayınlardan birinde İYE'lu çocuklarda şu testlerde 0-1 pozitiflik varsa alt düzey İYE, 2 veya daha fazla pozitiflik varsa üst düzey İYE olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir⁴⁷: 1. Ateş > 38 °C, 2. serum CRP > 10 mg/L., 3. ESH > 25 mm/st., 4. 1-deamino-8-D-arginin vazopressin'e renal konstrasyon < 810 mOsm/kg.

CRP düzeyinin önemini gösteren bir çok çalışma yapılmıştır^{41,48,51-53}.

Bu çalışmalarda üst düzey enfeksiyonunun klinik bulguları ile serum CRP yüksekliği birlikte değerlendirildiğinde, düzey belirlenmesinde pratikte kullanılabilecek bir kombinasyon olduğu vurgulanmaktadır.

Radyolojik inceleme, İYE'nda düzey belirlenmesinde başvurulabilecek bir yöntemdir, bununla beraber altta yatan kolaylaştırıcı faktörlerin saptanmasında ve hastanın takibinde de büyük önemi vardır. Erkeklerde ilk İYE atağında, kızlarda ise tekrarlayan ikinci ataktan sonra intravenöz pyelografi (İVP) ve miksiyon sistoüretrografi (MSÜG) gibi radyolojik incelemeler yapılması önerilmektedir^{2,8}. Rekürren İYE'lu çocukların % 30-55'inde VÜR bulunduğu bildirilmektedir⁵⁴. Ayrıca İYE'nun akut döneminde renal ultrasonografi (RUSG) ile renal veya perirenal abseler, hidronefrotik değişiklikler, böbreğin büyümesi, parankim kalınlığı, taşlar ve böbrek anomalileri değerlendirilebilmektedir^{2,50,55}.

Çocukluk çağında İYE'nun erken tanısı, üst-alt düzey belirlenmesi, İYE'na neden olan kolaylaştırıcı faktörlerin erken tanımlanması ve tedavisi ile tekrarlamaların önlenerek böbrek parankiminin korunması prognozun iyi olması açısından önemlidir.

KEMOTAKSİS

Kemotaksis, mononükleer fagositik sistem hücrelerinin bir fonksiyonudur. Kemotaksis, bu hücrelerin enfeksiyon odağına doğru hareketi sonucu, mikroorganizmaların proliferasyonunun ve gelişiminin inhibe edilmesini sağlar¹⁴. Lökositler dışında, nöronal hücreler, tümör hücreleri, fibroblastlar, düz kas ve endotel hücrelerinde de gösterilmiştir⁵⁶. Nonspesifik bağışıklık sistemi içerisinde incelenen fagositik işlev birbirine bağlı altı evreden oluşmaktadır:

1. Kemik iliğinde yeterli sayıda fagositik hücre yapılması,

- 2.Dolaşıma yeterli sayıda fagositik hücre salınması,
- 3.Dolaşımdaki fagositlerin enfeksiyon bölgesine gitmeleri,
- 4.Mikroorganizma ile fagositik hücre arasında ilişkinin sağlanması (Opsonizasyon),
- 5.Mikroorganizmanın fagositik hücre içine alınması (Fagositoz),
- 6.Granül boşalması (Degranülasyon) ve mikroorganizmanın öldürülmesi (Killing).

Bu evrelerden herhangi birinde oluşacak bir yetersizlik, organizmanın enfeksiyonlara eğiliminin artmasına neden olur^{15,17,57,58}.

Kemotaksis, hücrelerin kimyasal bir uyarana doğru artmış ve yönlendirilmiş hareketleri ile gerçekleşir. Fagositik hücrelerin, bir uyarının etkisi olmadan kendiliğinden oluşan hareketleri random migrasyon (rastgele hareket) olarak tanımlanmaktadır⁵⁹.

Fagositik hücrelerin, enfeksiyon etkeninin bulunduğu alanda hızla toplanmalarını sağlayan kemotaksisi başlatan ve devam ettiren uyarılara kemotaktik faktör adı verilmektedir¹⁴⁻¹⁶. Kemotaktik faktörler endojen ve eksojen kaynaklı olabilirler^{14,60,61}.

1.Endojen faktörler.

a)Kompleman ürünleri (C5a, C3a, C567) .

b) Hücrelerden salınanlar:

-Lenfositler: Lenfokinler.

-Fagositler: Lipooksijenaz ürünleri: Lökotrien B₄, 5-HETE (5-hydroxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid), 8-HETE, 11 HETE.

-Trombositler: Trombosit faktör 4.

-Fibroblastlar: Fibroblasta bağlı faktör.

-Eritrositler: Desnatüre hemoglobin.

-Pituiter hücreler: Endorfin ve enkefalin.

-Tümör hücreleri: Kemotaktik polipeptidler.

-Çeşitli hücreler: Formile mitokondrial peptidler.

c) Konnektiv dokudan salınanlar:

-Fibronektin fragmanları.

-Elastin.

-Kollajen ve kollajen fragmanları.

-Desmosine.

-Doku hasarı sonucu denatüre proteinler, α_2 -M-proteaz.

d) Plazmada bulunanlar:

-Trombin, Kallikrein.

-Denatüre albumin.

-Tripsin, Plazmin.

-Proteazlar.

-Antijen-antikör kompleksi.

2.Eksojen faktörler

-N-formylmethionyl peptidler.

-Bakteri fosfolipidleri.

- β -kazein.

-Bakteriyel kemotaktik faktörler (E.coli, Streptokok).

-Zimozan.

-Kobra venom faktör.

Kemotaksis, kemoatraktanların konstrasyonuna bağlı olarak azalabilir (down-regulated) veya artabilir (up-regulated)^{14,60,61}.

Kemotaksisin işleyiş mekanizması çok karmaşık olup, tam olarak açıklanmış değildir. Kemotaksis basit olarak üç fazda incelenebilir¹⁴:

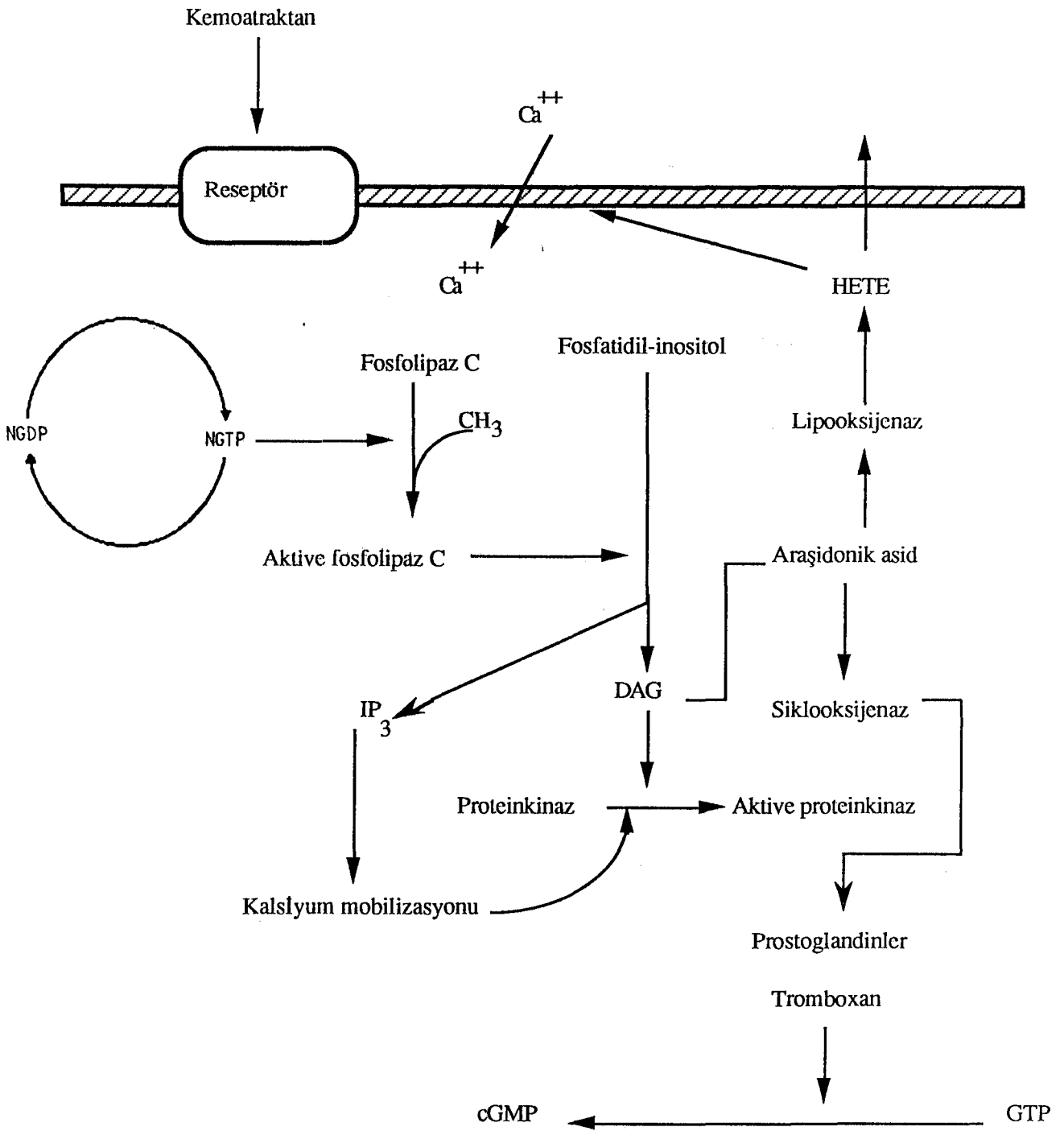
1.Tanıma fazı; hücre yüzeyine lokalize reseptör ile kimyasal ajanın ilişkisini içermektedir. Kemoatraktan-reseptör kompleksi oluşur.

2. Transdüksiyon fazı; kemoatraktan-reseptör kompleksinin oluşumundan sonraki biokimyasal olayları göstermektedir. Hücre hareketini başlatan ana olay sitozol kalsiyumunun artırılmasıdır. Inositol-triphosphate (IP₃), hücre içinden kalsiyum salınımında mediatör rol oynayarak hücreden kalsiyum çıkışını bloke eder. Böylece hücre içi kalsiyum düzeyini artırır (Şekil 1).

3. Motor faz, hücrenin motor veya kasılabilir elemanları ile kemotaktik faktör ve yoğunluk farkına doğru hareket etmesidir. Aktin, Aktini fikse eden protein (AFP), myosin ve mikrotübüller bu hareketi sağlamaktadır.

Lökositlerin bölgeye gitmeleri; reversibl yapışma, psödopot çıkarma, hücrenin şekil değiştirmesi ve kasılabilir elemanlarla hareket etmesi ile dört fazda gerçekleşmektedir^{14,59,62}.

Kemotaktik faktörün hücre yüzeyinde reseptöre bağlanması ile hücre membran potansiyelinde değişme sonucu cGMP (siklik guanozin monofosfat)'de, glikolizis ile hekzos monofosfat şantında artma hücrenin yön tayini ve kontraktıl elemanlarının aktivasyonu oluşmaktadır^{56,59}. Araşidonik asitten siklooksijenaz yolu ile metabolize olan prostoglandinler ve tromboksanlar da cGMP düzeyini artırır^{14,56}.



Şekil 1: Transdüksiyon fazında oluşan biokimyasal olaylar.

Kemotaksis; olayı başlatan kemotaktik faktörler, sonlandıran inhibitörler ve inhibitör antagonistlerinin denetimi altındadır. Bu inhibitörler başlayan kemotaksisin kontrolsüz olarak sürmesine engel olurlar. Hücreye yönelik

kemotaksis inhibitörü (makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör-MIF gibi) ve kemotaktik faktör inaktivatörü (C5a inaktivatör) kemotaksis denetimini sağlayan inhibitörlerdir^{15,60}.

Kemotaksis bozukluğu saptanan hastalarda en önemli klinik bulgu tekrarlayan ve kronik bakteriyel enfeksiyonlardır¹⁵. Görülen enfeksiyonların etkenleri çoğunlukla Staphylococcus aureus, gram negatif bakteriler, Candida albicans ve aspergillus'tur¹⁶.

Kemotaksis bozukluğu yapan nedenleri şu şekilde sıralayabiliriz^{16,17,57,58}:

1.Kemotaktik faktör yapımında defekt.

-C1r, C2, C4, C3, C5'in familial eksikliği.

-SLE, yenidoğanlarda immatür kompleman sistemi, Diabetes mellitus, C5 disfonksiyonu, kronik hemodializ, glomerülonefrit.

2.Kemotaktik faktör inaktivatörlerinin aşırı yapımı.

-Siroz, Hodgkin hastalığı, sarkoidoz, lepramatöz lepra.

3.Kemotaktik faktörlere nötrofil cevabının inhibisyonu.

İmmün kompleks hastalıkları (romatoid artrit).

-IgA paraproteinemi durumları.

-Solid tümörler.

-Kemik iliği transplantasyonu.

-İlaçlar (etanol, antitimosit globulin)

4.Kemotaktik faktörlerin düzeyinin yükselmesiyle deaktivasyon.

-Wiskott-Aldrich sendromu.

-Hemodializ.

-Juvenil periodontit.

-Bakteriyel sepsis.

5.Fagosit defektleri.

- Yenidoğan n6trofilleri.
- N6trofil membran glikoprotein eksikliği.
- N6trofil aktin disfonksiyonu (maln6trisyon).
- Chediak-Higashi sendromu.
- Spesifik gran6l eksikliği.
- Tembel l6kosit sendromu.
- Down sendromu.

6.Diğer defektler.

- Hiper Ig-E sendromu (Job sendromu)
- Hipofosfatemi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na 15 Ekim 1990-15 Şubat 1991 tarihleri arasında başvurarak İYE tanısı alan 18 hasta ve 18 sağlıklı çocukta yapıldı.

Hastaların 9'u erkek, 9'u kız olup yaşları 3-192 ay arasında değişiyordu. Ortalama yaş 46.8 ± 11.28 ay idi.

Hastaların hepsine İYE tanısı, aseptik şartlarda idrar torbası veya kültür tüpüne alınan idrar örneğinde, 1 ml. de 100.000 koloniden fazla aynı cins mikroorganizma üretilmesi ile konuldu^{2,3}. İYE'lu çocukların yakınma ve öyküleri alınarak, fizik incelemeleri yapıldı, başka enfeksiyonları olmadığı saptandı ve ilaç kullanma hikayesinin olmamasına özen gösterildi. Kemotaksis bozukluğuna neden olacak hastalığı bulunanlar çalışmaya alınmadı^{16,17,57}.

Öyküde , titreme, kusma, böğür ağrısı yakınması olan, fizik incelemede 38 °C'nin üzerinde ateş, KVAH saptanan, periferik beyaz küre sayısı $15.000/mm^3$.ün, CRP 20 mg/L.'nin, ESH 25 mm/st'in üzerinde bulunan ve İVP veya RUSG'de nefrogram fazında azalma, böbrek parankiminde artma veya azalma, böbrek büyüklüğünde artma, kalisiyel yapılarda dolgunluk ve küntleşme, renal pelvis ve ureterde dolgunluk, ureter duvarında düzensizlik gibi radyolojik değişiklikler olan hastalar üst düzey İYE olarak kabul edildi^{1-3,40,41,43,47}.

Öyküde, idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, idrar zorluğu yakınmaları olan, fizik incelemede 38 °C'nin altında ateş ve suprapubik hassasiyet saptanan, periferik beyaz küre sayısı 15.000/mm³'ün, CRP 20 mg/L'nin, ESH 25 mm/st'in, altında bulunan, IVP veya RUSG'de böbrekleri normal görülen, mesane duvarı ödemli ve düzensiz olan hastalar alt düzey İYE olarak alındı^{1-3,40,41,43,47}.

Kontrol grubu olarak, aynı yaş grubundan, İYE ve kemotaksis bozukluğuna neden olacak, bir hastalığı bulunmayan, ilaç kullanma öyküsü olmayan 18 sağlıklı çocuk alındı. Kontrol grubunun 10'u erkek, 8'i kızdı. Yaşları 4-168 ay arasında değişiyordu. Ortalama yaş 63.1 ± 11.46 ay idi.

1. İdrar örnekleri piyüri, hematüri ve proteinüri yönünden değerlendirildi. İdrar örneği 3000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildikten sonra dipte kalan sedimentten 1 damla lam üzerine konularak, mikroskopta büyük büyütme ile incelendi. Bir mikroskop alanında 5'ten fazla lökosit görülmesi piyüri, 3'ten fazla eritrosit görülmesi mikroskopik hematüri olarak kabul edildi. İdrar dansitesi, reaksiyonu ve protein miktarı idrar analizörü (Clinitek 200) ile ölçüldü.

2. Tam kan sayımı yapıldı (Sysmex K-1000 Counter Coulter).

3. ESH için kan örneği 0.4 ml. sodyum sitrat üzerine 1.6 ml. kan konularak hazırlandı. Westergreen tüpüne çekilerek 1 saatte okundu.

4. CRP, anti-CRP Latex kullanılarak lam agglütinasyonu yöntemiyle çalışıldı (Rapi Tex-CRP Behring Institute 208139 B kiti).

5. Serum komplemanının C₃ ve C₄ komponentleri, Turbiquant-C_{3c} ve Turbiquant-C₄ antiserumları kullanılarak immün elektroforezle ölçüldü (Turbitimer Behring)

C₃ için 50-90 mg/dl, C₄ için 10-40 mg/dl. arası değerler normal olarak alındı.

6. Rutin radyolojik yöntemler kullanılarak, 8 hastanın IVP, 8 hastanın

RUSG ve 2 hastanın hem İVP, hem de RUSG ile üriner sistemleri incelendi (Philips Diagnost 90/s ve Toshiba Sanoloyer-LS SAL 55 AS).

Sadece 2 hastada sistoüretrogram çekildi.

KEMOTAKSİS DENEYİ

Nötrofillerin Elde Edilişi:

Hasta ve kontrollerden içinde 50 Ü/ml. heparin bulunan plastik enjektörle 10 ml. venöz kan alındı. Enjektör iğne ucu yukarı gelecek şekilde eritrositlerin çökmesi için 37 °C'de 60 dakika bekletildi. Üstte toplanan lökosit zengin plazma, hasta ve kontrol için 2 plastik tüpe 3'er ml. konularak hazırlanmış fikol (Histopaque77 Sigma) üzerine yayılarak 1600 devir/dk. da 20 dakika santrifüj edildi. Tüpün altına çöken lökositler üzerinde kalan plazma aspire edildi. Lökosit tabakası üzerine RPMI-1640 (Gibco) solüsyonundan 5 ml. eklenerek pasteur pipeti ile resuspanse edildi. Plastik tüplerin ağızları parafinle kapatılarak 1200 devir/dk. da 10 dakika santrifüj uygulandı. Sedimentin üzeri tekrar aspire edildi. Lökosit tabakası üzerine 1 ml. RPMI-1640 eklenerek lökosit sayımı ve nötrofil yüzdesi Counter Coulter Sysmex 1000 cihazında yapıldı. Hücre sayısı RPMI-1640 ile sulandırılarak 1 ml. de 5×10^6 nötrofil olacak şekilde ayarlandı.

Zimozan ile Aktive Serum (ZAS)'un hazırlanışı:

AB kan grubu olan sağlıklı 3 erişkinden alınan toplam 30 cc. kan, oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra + 4 °C'de 1400 devir/dk. da 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar birbirleriyle karıştırıldı, bu karışık serum üzerine kompleman sistemini alternatif yoldan aktive ettiği bilinen zimozan-A (5 µgr/ml. olacak şekilde) eklendi ve 37 °C'de aralıklarla sallanarak 1 saat bekletildi. Süre sonunda 1500 devir/dk. da 15 dakika santrifüj edilerek zimozan çöktürüldü. Üstte kalan aktive serum 0.4 ml. lik bölümlere ayrılarak - 20 °C'de donduruldu. Çalışma süresince standart olarak aynı ZAS, 3.6 ml. RPMI-1640 ile sulandırılarak kullanıldı.

Hasta ve Kontrol Nötrofillerinin Kemotaksis ve Random Migrasyonu:

İlk kez Boyden tarafından tanımlanan millipore filtre yöntemi, bazı değişikliklerle uygulandı. Kemotaksis değerlendirilmesi Zigmond ve Hirsch'in ^{63,64} tanımladığı şekilde yapıldı. Bu yöntemde Sykes-Moore çelik kameraları (Bellco Glass Inc. Vineland: N.J.) kullanıldı.

Burgu sistemi ile birbirine sıkıca kenetlenen alt ve üst iki çemberden oluşan kameranın alt çemberine sırası ile;

- Yuvarlak lamel

- Yuvarlak lastik yastık

- Nötrofil geçişine uygun 3 µm'lik porları ve çapı 25 mm. olan Millipore filtre yerleştirildi ve üst çember ile sıkıca kapatıldı. Böylece kamera, filtre yardımı ile üst ve alt iki bölüme ayrıldı. Bu deneyde, alt bölüme 0.6 ml. kemoatraktan (ZAS) veya RPMI-1640, üst bölüme 0.5 ml. hasta veya kontrol nötrofil süspansiyonu konuldu. Bir deneyde 3 tanesi hasta, 3 tanesi kontrol için toplam 6 kamera kullanıldı. Kameralar şu şekilde hazırlandı:

	<u>Alt bölüm</u>	<u>Üst bölüm</u>
1. kamera	----- ZAS	Hasta nötrofilleri
2. kamera	----- ZAS	" "
3. kamera	----- RPMI-1640	" "
4. kamera	----- ZAS	Kontrol nötrofilleri
5. kamera	----- ZAS	" "
6. kamera	----- RPMI-1640	" "

Bu işlemler yapıldıktan sonra kameralar 37 °C'de % 5 CO₂ içeren nemli ortamda 1 saat bekletildi. Süre sonunda filtreler çıkarılarak üst yüzeyleri yukarıda kalacak şekilde 6 cm. lik petri kutularına yerleştirildi ve boyandı. Boyama işlemi aşağıdaki sıra ile yapıldı:

1. Absolü etanol	5 dakika
2. Distile su	2 dakika
3. Harris hematoksilen	30 sn-1 dakika
4. Distile su	2 dakika
5. Çeşme suyu	10 dakika
6. Etanol (% 70)	2 dakika
7. Absolü etanol	3 dakika
8. Absolü etanol (% 80)	
+ Butanol (% 20)	5 dakika
9. Ksilol	10 dakika

Boyama sonunda, filtreler bir damla immersiyon yağı damlatılmış lamlara konulup üzerlerine bir damla immersiyon yağı damlatılarak lamel ile kapatıldı. Mikroskopla 40'lık büyütme ile filtrenin üst yüzeyinde kalan nötrofiller bulundu. Mikrometre yardımı ile filtre içerisinde ilerleyen hücreler izlendi. Bir mikroskop alanında filtre içerisinde en ileri giden 2 hücrenin aldıkları yol mikrometre ile ölçüldü. Ölçümler her filtrede 5 ayrı alanda yinelenerek yapıldı ve tüm ölçümlerin ortalaması sonuç olarak kabul edildi. Mesafeler mikrometre (μm) olarak verildi.

Hücrelerin mediuma (RPMI-1640) karşı hareketleri random migrasyonun göstergesi olarak kabul edildi.

İstatistiksel önemlilik araştırmalarında t-testi, ki kare testi, Fisher'in kesin ki kare testi kullanıldı. Ortalama değerler standart hata ile verildi, P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi⁶⁵.

BULGULAR

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na 15 Ekim 1990-15 Şubat 1991 tarihleri arasında başvurarak İYE tanısı alan 18 olgu incelendi.

İYE'lu hastaların yaş ve cinse göre dağılımı incelendiğinde; 0-2 yaş grubuyla, 7-16 yaş grubunda eşit sayıda olgu bulunduğu (% 38.8), 0-2 yaş grubunda erkeklerde, 7-16 yaş grubunda ise kızlarda daha fazla olduğu saptandı. İYE'lu çocuklarda ortalama yaş 46.8 ± 11.28 ay, kontrol grubunda 63.1 ± 11.46 ay idi (Tablo I).

TabloI: İYE'lu Çocuk ve Kontrollerin yaş ve cinse göre dağılımı.

YAŞ GRUBU	HASTA				KONTROL			
	KIZ	ERKEK	TOPLAM	%	KIZ	ERKEK	TOPLAM	%
0-2 yaş	2	5	7	38.8	2	3	5	27.7
3-6 yaş	2	2	4	22.2	2	4	6	33.3
7-16 yaş	5	2	7	38.8	4	3	7	38.8
TOPLAM	9	9	18	100	8	10	18	100

Yakınmaların sıklık sırasına ve yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, en sık görülen yakınmaların pollaküri, ağlama, huzursuzluk, ateş ve dizüri olduğu görüldü. 0-2 yaş grubunda ağlama, huzursuzluk, ateş, sık idrar yapma ve kilo alamama, 3-6 yaş grubunda ateş ve dizüri, 7-16 yaş grubunda ise sık idrar yapma, dizüri, bel ağrısı sık görülen yakınmalardı. Olguların hiçbirinde mikroskopik hematüri yoktu (Tablo II).

TabloII: Yakınmaların sıklık sırasına ve yaş gruplarına göre dağılımı.

Yakınmalar	Yaş grupları			Toplam
	0-2 yaş	3-6 yaş	7-16 yaş	
Pollaküri	3	1	6	10
Huzursuzluk, ağlama	7	1	-	8
Ateş	3	2	2	7
Dizüri	-	2	5	7
Kilo alamama	3	-	-	3
Bel ağrısı	-	-	3	3
Karın ağrısı	-	1	2	3
Kusma	3	-	-	3
Titreme	-	1	-	1
Entüresis	-	-	1	1
Mak. hematüri	-	-	-	-

İYE'lu çocukların fizik incelemelerinde 38 °C'nin üzerinde ateş 3 olguda (% 16.6), KVAH 6 olguda (% 33.3), suprapubik hassasiyet 3 olguda (% 16.6) ve fimozis 4 olguda (% 22.2) saptandı (Tablo III).

TabloIII: Olguların fizik inceleme bulguları.

Bulgu	Olgu sayısı	%
Ateş 38 °C↑	3	16.6
38 °C↓	15	83.4
KVAH	6	33.3
Fimozis	4	22.2
Suprapubik hassasiyet	3	16.6
Üreter trase hassasiyeti	3	16.6
Hepatomegali	1	5.5
Splenomegali	1	5.5
Palpabl böbrek	-	0

Olguların basit idrar incelemesinde; piyüri 18 olgunun 7'sinde (%38.8), proteinüri 6'sında (%33.3), mikroskopik hematüri 1'inde (%5.5) görüldü. 17 olgunun idrar reaksiyonu asit, 1'inin alkali bulundu (Tablo IV).

Tablo IV: Olguların basit idrar bulguları

İdrar Bulguları	Olgu sayısı	%
Piyüri	7	38.8
Proteinüri	6(5'i eser)	33.3
Mikroskopik hematüri	1	5.5
Asit reaksiyon	17	94.5
Alkali reaksiyon	1	5.5
Dansite 1010↓	3	16.6
1010↑	15	83.4

Olguların idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde; 11 olguda E. coli (%61.1), 4 olguda Klebsiella (% 22.2), 2 olguda Proteus (% 11.1) ve 1 olguda Pseudomonas (% 5.5) saptandı (Tablo V).

Tablo V: İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Olgu sayısı	%
E. coli	11	61.1
Klebsiella	4	22.2
Proteus	2	11.1
Pseudomonas	1	5.5

Olguların İVP bulguları incelendiğinde; 4 olguda (% 22.2) mesane duvarında ödem, 3 olguda (%16.6) üreteral dilatasyon, 2 olguda (%11.1) kalikslerde küntleşme görüldü. RUSG'de 5 olguda (% 27.7) parankim ekojenitesinde Grade I değişiklikler, 2 olguda pelvi-kaliektazi ve 1 olguda tek taraflı hidronefroz saptandı. Sistogram'da 1 olguda 1. derece reflü tesbit edildi (Tablo VI).

Tablo VI: Olguların İVP ve RUSG bulguları

Radyolojik Bulgu	Olgu sayısı	%
Mesane duvarında ödem	4	22.2
Mesanede trabekülasyon	2	11.1
Üreteral dilatasyon-dolgunluk	3	16.6
Kalikslerde küntleşme	2	11.1
Tek taraflı atrofik böbrek	1	5.5
Grade I parankim değişikliği	5	27.7
Tek taraflı hidronefroz	1	5.5
Bilateral Pelvi-Kaliktazi	2	11.1

Lökositöz 18 olgunun 4'ünde (% 22.2), CRP pozitifliği 8'inde (%44.4), sedimentasyon yüksekliği 9'unda (% 50) tanımlandı. Olguların hepsinde C₃ ve C₄ normal sınırlardaydı (Tablo VII). Jodal⁴³ kriterleri esas alınarak; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla 8 olgu üst düzey İYE, 10 olgu alt düzey İYE kabul edildi.

TABLO VII: IYE'lu çocukların laboratuvar bulguları.

Olgu	Yaş	Cins	İdrar proteini	İdrar mikroskopisi	İdrar kültürü	Hb	Bk	Sedim (mm/st)	CRP (mg/L)	C3	C4	Radyoloji
1.AÖ	10	K	Eser	Silme lökosit	E. coli	13.6	9800	7	Negatif	55.3	14	Normal
2.İE	3/12	E	(-)	bol amorf ürat	Klebsiella	8.4	23500	25	Negatif	52	16	Normal
3.E.K	3	E	(-)	1-2 lökosit	Pseudomonas	13.6	8400	9	Negatif	75.6	14.6	Normal
4.HD*	2.5	E	(-)	2-3 lökosit	Klebsiella	9.5	13200	55	12	59.2	19.8	Grade I değişiklikler
5.NH*	11	K	(-)	7-8 lökosit	E. coli	13.7	9400	44	24	66.9	16.9	Pelvi-kaliktazi mesanede ödem
6.ÖÖ	1	K	Eser	7-8 lökosit ve epitel	Klebsiella	11.1	19000	17	Negatif	83.3	36.7	Grade I değişiklikler
7.MB	1.5	E	Eser	3-4 lökosit	Proteus	10.8	12100	12	Negatif	70.2	29.2	Normal
8.DK*	3	K	(-)	2-3 lökosit kitmesi	E. coli	9.3	17300	120	12	84.4	28	Kalikslerde küntleşme üreteral dilatasyon
9.ED	12	E	(-)	nadir amorf ürat	Klebsiella	13.4	6600	5	Negatif	54.4	15	Mesanede ödem trabekülasyon
10.BS*	9/12	K	(-)	1-2 Ca fosfat	E. coli	9.5	12800	36	24	79	34	Grade I değişiklikler
11.DE	2.5	K	(-)	3-4 lökosit	E. coli	13.1	6800	6	Negatif	50	10	Normal
12.FI*	3/12	E	(-)	amorf ürat	E. coli	9.3	6700	30	96	64.3	17.6	Üreteral dilatasyon
13.EG	8	E	Eser	3-4 lökosit ve epitel	Proteus	13	4500	12	Negatif	58.7	19.9	Mesane ödemli - düzensiz trabekülasyon
14.GŞ*	8	K	Eser	8-10 lökosit 1-2 epitel	E. coli	11.8	9100	61	24	155	40.8	Sol böbrekte pyelonefritik değişiklikler, kaliksler düzensiz
15.İK	2	E	(-)	2-3 lökosit 3-4 epitel	E. coli	13.7	10700	10	Negatif	81.1	32.1	Normal
16.BA*	11/12	E	(-)	1-2 lökosit	E. coli	11.3	22300	38	96	73.9	21.7	Grade I değişiklikler
17.ZE*	16	K	(-)	13-15 lökosit 6-7 epitel	E. coli	12.4	8300	55	48	73.4	36.3	Grade I değişiklikler sağ böbrek hidronefrotik
18.FG	7	K	++	bol lökosit 15-20 eritrosit	E. coli	12.3	11700	12	Negatif	57	23.6	Mesane ödemli 1. derece VÜR

* Üst düzey IYE.

Lökositöz sınırı $15000/\text{mm}^3$. alınarak, bu değer üst ve alt düzey İYE'lu çocuklarda karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo VIII).

TABLO VIII: Üst ve alt düzey İYE'lu çocuklarda Lökositöz'un karşılaştırılması.

Lökosit Sayısı	Üst düzey	Alt düzey	Toplam
15.000/ mm^3 . ve üstü	2	2	4
15.000/ mm^3 . altı	6	8	14
Toplam	8	10	18

$\chi^2=0.794$ $p>0.05$

Üst ve alt düzey İYE'lu hastalarda serum CRP'si incelendiğinde; üst düzey İYE'lu 6 hastada CRP 24 mg/L. veya üzerinde saptandı. Alt düzey İYE'lu hastaların hepsinde CRP ölçülemeyecek düzeylerde idi. Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulundu ($p<0.01$) (Tablo IX).

TABLO IX: Üst ve alt düzey İYE'lu çocuklarda serum CRP'sinin karşılaştırılması.

Serum CRP	Üst düzey	Alt düzey	Toplam
24 mg/L. ve üstü	6	0	6
24 mg/L. . altı	2	10	12
Toplam	8	10	18

$\chi^2=0.0015$ $p<0.01$

ESH'nin hastalara dağılımına bakıldığında; üst düzey İYE'lu hastaların hepsinde, alt düzey İYE'lu hastaların ise 1'inde ESH 25 mm/st. ve üstünde saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo X).

TABLO X: Üst ve alt düzey İYE'lu çocuklarda ESH'nın karşılaştırılması.

ESH	Üst düzey	Alt düzey	Toplam
25 mm/st. ve üstü	8	1	9
25 mm/st. alı	0	9	9
Toplam	8	10	18

$$\chi^2=0.0002$$

$$p<0.001$$

Üst ve alt düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerleri tablo XI. ve XII'de gösterildi.

TABLO XI: Üst düzey İYE'lu çocukların ve kontrollerin nötrofil kemotaksis düzeyleri. (μ m)

Hasta ve kontrol no	HASTA				KONTROL			
	ZAS(I)	ZAS(II)	Ort.	RPMI	ZAS(I)	ZAS(II)	Ort.	RPMI
1	34.2	36	35.1	12.6	62	64.6	63.3	11.8
2	40.4	38.2	39.3	13.8	58.6	59.8	59.2	12.2
3	28.2	30	29.1	18.3	84.6	80.4	82.5	16
4	20.8	20.2	20.5	15	62	64	63	15.6
5	31	33.4	32.2	23	69	72.6	70.8	21.3
6	56.8	60.	58.4	17.6	72.8	71	71.9	18.8
7	37.2	34	35.6	15.6	92	90.6	91.3	17.2
8	34	32.6	33.3	16.4	56	54.4	55.2	15

TABLO XII: Alt düzey İYE'lu çocukların ve kontrollerin nötrofil kemotaksis düzeyleri. (μ m)

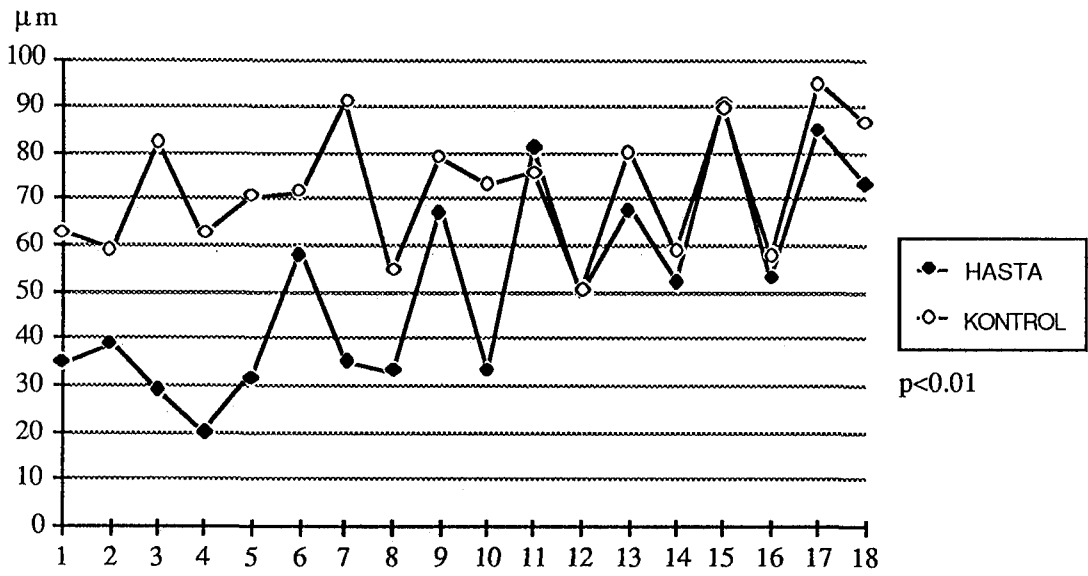
Hasta ve kontrol no	HASTA				KONTROL			
	ZAS(I)	ZAS(II)	Ort.	RPMI	ZAS(I)	ZAS(II)	Ort.	RPMI
1	66.8	69.2	67.5	15	80.7	78	79.3	16.4
2	32.6	34	33.3	13.5	72.8	74	73.4	14.9
3	82	80.6	81.3	15.4	78.4	74	76.2	12
4	49.4	52	50.2	16	52.4	50	51.2	18.2
5	66.8	69	67.9	20.4	79.6	81	80.3	22.1
6	51.4	54	52.7	14.2	58.6	60.2	59.4	12
7	89	92.8	90.9	14.8	90.8	89.4	90.1	13
8	52	55.4	53.7	20	59.8	57.4	58.6	24.4
9	86.8	84	85.4	14	96	94.8	95.4	18
10	72.8	74	73.4	12.4	85.8	88	86.9	12.6

Hasta nötrofillerinin kemotaksis değerlerinin değişim sınırları 20.5 - 90.9 μ m., ortalaması ise 52.23 ± 5.05 μ m. idi. Kontrollerde bu değerlerin değişim sınırları 51.2 - 95.4 μ m idi. Ortalama 72.66 ± 3.17 μ m. bulundu. İYE'lu çocukların nötrofillerinin kemotaksis değerleri istatistiksel olarak kontrollerden anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p < 0.01$) (Tablo XIII) (Grafik I).

TABLO XIII: İYE'lu çocuk ve kontrol grubunun nötrofil kemotaksisleri (μ m).

	n	\bar{x}	$S\bar{x}$
İYE'lu çocuklar	18	52.23	5.05
Kontroller	18	72.66	3.17

(t)=-3.51 SD:34 p<0.01

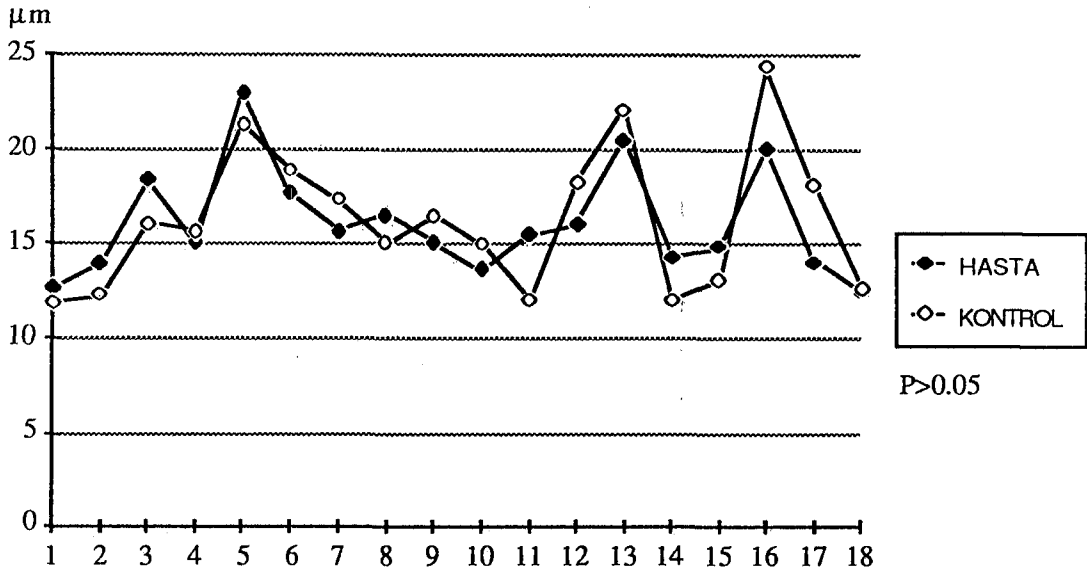


Grafik I: İYE'lu çocuklar ve kontrolde Nötrofil Kemotaksis düzeyleri.

İYE'lu çocukların nötrofil random migrasyon değerlerinin değişim sınırları 12.4-23 μm . idi. Ortalama $16.00 \pm 0.67 \mu\text{m}$. bulundu. Kontrol nötrofillerinin random migrasyonları 11.8-24.4 μm . arasında değişiyordu ve ortalama $15.86 \pm 0.71 \mu\text{m}$. saptandı. Hasta ve kontrol nötrofillerinin random migrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo XIV) (Grafik II).

TABLO XIV: İYE'lu çocuk ve kontrol grubunun random migrasyon değerleri (μm).

	n	\bar{x}	\bar{Sx}
İYE'lu çocuklar	18	16.00	0.67
Kontroller	18	15.86	0.71
	(t)=0.14	SD:34	p>0.05



Grafik II: İYE'lu Çocuklar ve Kontroller de Random Migrasyon düzeyleri

Üst düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerlerinin değişim sınırları 20.5-58.4 μm ., ortalaması ise $35.44 \pm 91.3 \mu\text{m}$. idi. Kontrollerde bu değerlerin değişim sınırları 55.2-91.3 μm . idi. Ortalama $69.65 \pm 4.32 \mu\text{m}$. bulundu. Üst düzey İYE'lu çocukların nötrofillerinin kemotaksis değerleri kontrollerle istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ileri düzeyde farklılık saptandı ($p < 0.001$) (Tablo XV).

TABLO XV: Üst düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerlerinin kontrollerle karşılaştırılması.

	n	\bar{x}	$S\bar{x}$
Üst düzey İYE	8	35.44	3.83
Kontroller	8	69.65	4.32
	(t)=-5.94	SD:14	$p < 0.001$

Alt düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerleri 33.3-90.9 μm ., arasında değişiyordu. Ortalaması $65.68 \pm 5.69 \mu\text{m}$. saptandı. Kontrollerde ise değişim sınırları 51.2-95.4 μm . idi. Ortalama değer $75.08 \pm 4.61 \mu\text{m}$. hesaplandı. Bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo XVI).

TABLO XVI: Alt düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerlerinin kontrollerle karşılaştırılması.

	n	\bar{x}	$S\bar{x}$
Alt düzey İYE'	10	65.68	5.69
Kontroller	10	75.08	4.61
	(t)=-1.29	SD:18	p>0.05

Üst düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerleri, alt düzey İYE'lu çocukların değerleri ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo XVII).

TABLO XVII: Üst ve alt düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerlerinin karşılaştırılması.

	n	\bar{x}	$S\bar{x}$
Üst düzey İYE	8	35.44	3.83
Alt düzey İYE	10	65.68	5.69
	(t)=-4.29	SD:16	p<0.001

TARTIŞMA

İYE'ları çocukluk yaş grubunda sık görülen hastalıklar arasındadır. Klinik bulguların değişkenliği, asemptomatik olguların fazlalığı nedeniyle tanı kolaylıkla konulamamaktadır. İYE'nun kronik böbrek yetmezliği oluşturacak kadar böbrek hasarına yol açabileceği konusunda toplum tam aydınlatılamadığından, sonuçları açısından önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. İYE erken tanımlanarak düzey tayini yapılmalı ve üst düzey İYE olan çocuklar uzun süreli tedavi ve takip edilerek böbrek hasarının önlenmesine çalışılmalıdır.

İYE'nun yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde erkeklerde sık görüldüğü, 2 yaşından sonra kızlarda oran artarken, erkeklerde azaldığı bildirilmektedir^{1,2,5,7,8}. Çalışmamız kapsamına alınan 18 İYE'lu olgunun 9'u kız, 9'u erkektir. Olgularımızda İYE, 0-2 yaş grubunda erkeklerde, 7-16 yaş grubunda ise kızlarda daha fazla bulunmuştur. Yaş gruplarına göre ayırım diğer çalışmalarla uygunluk göstermekle birlikte, olgularımızı seçerek belirlediğimiz için bu konuda yorum yapmak doğru değildir (Tablo I).

Semptomatik İYE"lu çocuklarda, yakınmalar yaşa ve enfeksiyon düzeyine göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemlerinde sistemik enfeksiyon belirtileri siktir^{1-3,23,34}. Okul öncesi ve okul dönemi çocuklarında ise üriner sisteme yönelik belirtiler ön plana çıkmaktadır^{1-3,23,27,34}. Bir araştırmada, en sık olarak saptanan yakınmaların 0-2 yaş grubunda kilo almada yetersizlik, ateş, kusma; 2-5 yaş grubunda ateş, karın ağrısı, sık idrara çıkma; okul döneminde ateş, bel ve karın ağrısı, sık idrara çıkma ve dizüri olduğu

bildirilmiştir⁶⁶. Çalışmamızda da 0-2 yaş grubunda huzursuzluk-ağlama, ateş, kilo alamama, kusma ve sık idrar yapma; 3-6 yaş grubunda ateş, dizüri, karın ağrısı ve sık idrara çıkma; 7-16 yaş grubunda ise sık idrara çıkma, dizüri, bel ve karın ağrısının sıklıkla rastlanan yakınmalar olduğu saptanmıştır (Tablo II). Bulgularımız çalışmalarla uygunluk göstermektedir.

Tüm İYE'lu olguların % 43-68'inde piyüri tesbit edildiği bildirilmektedir^{1,7,39}. Ayrıca üst düzey İYE'lu çocukların idrar incelemesinde hafif proteinüri olabileceği ve akut enfeksiyon sırasında nadiren mikroskopik hematüri görülebileceği bilinmektedir^{1,2}. Bu bilgiler ile uyumlu olarak 18 olgumuzun 7'sinde (%38.8) piyüri, 5'inde eser proteinüri, 1'inde (++) proteinüri ve 1'inde de mikroskopik hematüri saptanmıştır (Tablo IV). Piyüri İYE'nu tanısında her zaman yardımcı olmamaktadır. Bu nedenle klinik olarak İYE'ndan şüphelenilen her hastada idrar kültürü yapılmalıdır.

İYE'nda en sık saptanan etken *E. coli*'dir^{1-3,7,23,67}. Daha az sıklıkla *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus* ve *Pseudomonas* etken olabilir^{2,3,7,67}. Çalışmamızda 11 olgunun (%61.1) idrar kültüründe *E.coli* üretilmiş, bunu *Klebsiella* ve *Proteus* izlemiştir (Tablo V).

Radyolojik incelemeler, İYE'lu hastaların tanısında, düzey belirlenmesinde, üriner sisteme ait yapısal veya fonksiyonel bozuklukların tesbitinde ve hastanın takibinde sıklıkla başvurulan yöntemlerdir. Genellikle İVP ve MSÜG'in birlikte yapılması önerilmektedir^{2,8,39}. Bununla birlikte RUSG'nin; radyasyon ve allerji riskinin olmaması, kolaylıkla uygulanabilmesi, akut enfeksiyon sırasında da bilgi vermesi ve prenatal olarak ağır obstrüktif lezyonların, renal anomalilerin gösterilebilmesi gibi nedenlerle pratikte sıklıkla kullanılması gerektiğini bildiren yayınlar vardır^{23,50,55}. Bir çalışmada RUSG ile böbrek büyüklükleri ölçülmüş, üst düzey İYE'lu 18 çocuğun 15'inde % 30'dan daha fazla volüm artışı saptanmış, sadece bir olguda RUSG'de görülemiyen kaliksel dilatasyon İVP'de tesbit edilebilmiştir⁵⁰. Hastahanemizde yapılan bir çalışmada

tekrarlayan İYE'lu hastaların İVP'lerinde % 85, MSÜG'da % 63 oranında patolojik değişiklikler bulunmuş ve en sık görülen patolojilerin kaliektazi, üreteral dilatasyon, VÜR ve mesane trabekülasyonunda artma olduğu bildirilmiştir³⁹. İVP'de böbrekler normal ise ve İYE'lu çocuk 5 yaşın üzerinde bulunuyorsa MSÜG'nin gereksiz olduğu belirtilmektedir^{26,54}. Ayrıca, İVP ve MSÜG'nin akut enfeksiyonundan 4-6 hafta sonra çekilmesi gerektiği bildirilmektedir^{1,2,8,20}. Çalışmamızda, İVP bulguları olarak 4 olguda mesane duvarında ödem, 3 olguda üreteral dolgunluk, 2 olguda kalikslerde küntleşme görüldü. RUSG'de ise 5 olguda parankim ekojenitesinde değişiklik, 2 olguda pelvi-kaliektazi saptandı (Tablo VI). Olgularımızın sayısının azlığı ve özellikleri nedeniyle ve her hastaya MSÜG yapılamadığından radyolojik patolojiler konusunda yorum yapmamız zordur.

Çocukluk yaş grubunda İYE düzeyini belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır⁴⁰. Üst düzey enfeksiyonunda klinik bulgularla birlikte lökositoz, ESH'da ve CRP'de yükselme gibi laboratuvar bulguları önemlidir^{40,43}. Bir çok çalışmada, Jodal⁴³'in 1975'de tanımladığı kriterler değerlendirmeye alınmaktadır^{41,48,51,52}.

Jodal⁴³, çalışmasında üst düzey İYE'lu olguların hepsinde CRP'yi yüksek bulurken, alt düzey enfeksiyonlarında sadece bir hastada ölçülebilir (9mg/L.) düzeyde olduğunu göstermiştir. Ayrıca üst düzey enfeksiyonlu 14 olgunun 11'inde ESH'nı 25 mm/st. üzerinde saptamıştır. Klinik olarak üst düzey İYE'nu düşündüren olgularda, CRP yüksekliğinin düzey tayininde değerli bir kriter olarak kullanılabileceğini belirtmiştir.

Hellerstein⁵² ve arkadaşları, yüksek CRP ve ESH düzeylerinin üst İYE'larının ayırımında önemli olduğunu, yalnız klinik bulguların bunlara eşlik etmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, CRP'nin üst düzey İYE'lu çocuklarda belirgin yükseldiği, klinik bulgularla birlikte pratikte önerilebilecek bir test olduğu belirtilmiştir⁴⁸.

Jodal⁵¹, CRP'nin üst düzey enfeksiyonunda yükseldiğini ve başarılı antibakteriyel tedaviden sonra hızla düştüğünü göstererek, düzey tayininde olduğu kadar hastaların takibinde de kullanılabilirliğini önermektedir.

Wientzen⁴¹ ve arkadaşları, CRP'nin bir akut faz reaktanı olarak düzey tayininde noninvaziv bir yöntem olarak değerli olduğunu, CRP pozitif olan olguların üst düzey İYE kabul edilebileceğini göstermişlerdir.

Mir⁶⁸ ve arkadaşları, Jodal kriterlerine göre üst düzey İYE olarak tanımlanan 35 olgunun hepsinde CRP yüksekliği saptamışlardır.

Çalışmamızda, CRP'nin üst düzey İYE kabul edilen 8 olgunun 6'sında 24 mg/L. veya tüzerinde, alt düzey İYE'lu olgularda ise ölçülemeyecek düzeylerde olduğu bulunmuştur. Enfeksiyon düzeyi ile CRP yüksekliği arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir ($p<0.01$). Bu bulgu literatürle uyumludur ve üst düzey İYE'lerinde CRP'nin önemini vurgulamaktadır.

ESH'nda yükseklik, üst düzey İYE'lu 8 olgunun hepsinde, alt düzey İYE'lu 10 olgunun 1'inde saptanmıştır. Enfeksiyon düzeyi ile ESH yüksekliği arasında istatistiksel olarak çok anlamlı fark bulunarak, diğer çalışmalarla uyumlu olduğu ve düzey tayininde kullanılabilirliği gösterilmiştir ($p<0.001$).

İYE'lu çocuklarda üst-alt düzey ayrımı yapılırken CRP ve ESH yüksekliğinin, üst düzey enfeksiyonunu göstermede yardımcı yöntemler olarak kullanılması gerektiği bir kez daha ortaya konulmaktadır.

Çalışmamızda, lökosit yüksekliğinin düzey tayininde önemli bir kriter olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) Bu bulgumuz literatürden farklılık göstermektedir.

Mikroorganizmanın yok edilerek enfeksiyonun engellenmesinde, ilk adımı oluşturan nonspesifik immünitenin çok önemli rolü vardır. Fagositik hücreler nonspesifik immünitenin temel elemanlarıdır. Mononükleer fagositik sistem hücrelerinin azalmış kemotaktik cevabı ile enfeksiyona eğilim arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir¹⁵⁻¹⁷. Kemotaksis inhibitörleri hücreye veya kemotaktik faktöre yönelik çalışarak, kemotaksisin belirli bir yerde durması için gereklidir. Ayrıca kemotaksis olayı, kemotaksis inhibitör antagonistinin denetimi altındadır Belirli bir bölgede toplanan lökositlerden bazı enzimler salınır ve bu enzimler organizma için zararlı etki gösterirler. İnhibitörlerin yüksek düzeyde olması veya antagonistlerinin azlığının kemotaksis bozukluğuna neden olabileceği gösterilmiştir.

Bir çalışmada, İYE'nun akut döneminde lökoaglütinin ve conconavalin A(Con A)'ya lenfosit cevaplarının süprese olduğu, bu süpresyonun pyelonefritte daha fazla görüldüğü ve akut pyelonefrit hücresele immünitenin süpresyonu ile beraber bulunduğundan, enfeksiyon düzeyinin saptanması için kriter olarak kullanılabileceği bildirilmiştir¹³.

Smith⁶⁹, E. coli ile pyelonefrit oluşturulan tavşanlarda, enfeksiyonun erken evresinde fitohemaglütinine lenfosit cevabının azaldığını göstermiştir. Bakteriyel lipopolisakkaridlerin, T lenfositlerde mitojene bağlı DNA sentezini süprese ettiği belirtilmiştir.

Hakansson³² ve arkadaşları, tekrarlayan otitis media'lı çocuklarda kemotaktik cevapta geçici azalma saptamışlar, bunun enfeksiyona sekonder bir bozukluk olduğunu ileri sürmüşlerdir. Enfeksiyona sekonder olarak; bozuk fagositoz, migrasyon bozukluğu, öldürme kapasitesinde bozukluk, bakterisidal kapasitede azalma ve bakterisidal granül proteinlerinin konstrasyonunda azalma olabileceği vurgulanmıştır.

Diğer bir çalışmada, kronik veya tekrarlayan pyelonefritli olgularda PPD'ye immün cevapta azalma gösterilmiş ve transfer faktör (TF)'ün tek doz verilmesiyle PPD cilt reaksiyonunun normale döndüğü gözlenmiştir¹². Aynı hastalarda blastik transformasyon testinde de düşüklük olduğu fakat transfer faktör verilmesiyle değişiklik görülmediği belirtilerek, sellüler immünitedeki yetersizliğin lenfositlerin antijeni tanıma ve cevabında olmadığını, lenfokinlerin sekresyonunda veya lenfokinlere target hücrelerin reaksiyonundaki bozukluğa bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Azikuri⁷⁰, obstrüktif taşlı pyelonefritlerde T-lenfositlerin fonksiyonel aktivitesinde azalma olduğunu fakat sayıca normal bulunduğunu, kronik pyelonefritlerde ise hem sayısal azalma hem de fonksiyonel olarak bozulma meydana geldiğini göstermiştir.

Williams¹¹ ve arkadaşları, akut pyelonefrit oluşturulan deney hayvanlarında Con A'ya karşı DNA sentez cevabının % 60-80 oranında baskılandığını, artmış sayıda bulunan süpresör T lenfositlerinin immün sistemde T lenfosit inhibisyonu yaptığını ve böbrekte immünolojik doku hasarının sınırlandırıldığını bildirmişlerdir.

Bondestam³⁰ ve arkadaşları, inflamatuvar reaksiyonun bir bölümünde kemotaktik faktörlerin yüksek konstrasyonlarının, lökositleri kemotaktik aktivasyona karşı duyarsızlaştırdığını, nötrofil kemotaksisi düşüklüğünün kemotaktik faktör inhibitör aktivitenin varlığı ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada bakteriyel ürünlerin fagositoz ve öldürme gibi spesifik nötrofil fonksiyonlarını inhibe ettiği, anaerobik bakteri kültürlerinden elde edilen supernatanların, Proteus mirabilis kaynaklı kemotaktik faktörlere karşı lökosit kemotaksisini azalttığı gösterilmiştir³¹.

Hupp¹⁹ ve arkadaşları, inflamatuvar cevap sırasında serum kemotaktik faktör inaktivatör (CFI) düzeyinin yükselmesi ile inflamatuvar oluşumda süpresyon

ve sınırlama meydana gelerek doku hasarından korunulduğunu, CFI'ün bir akut faz reaktanı olduğunu bildirmişlerdir.

Yüksek immünglobulin A (Ig A) konsantrasyonlarının da nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir³².

Khan¹⁸ ve arkadaşları, İYE'lu çocuklarda nötrofil kemotaksisin aktif enfeksiyon sırasında bozulduğunu ve mikroorganizmanın başarılı eradikasyonundan sonra normale döndüğünü göstermişlerdir. Nötrofil kemotaksisinin sekonder baskılanmasının İYE patogenezinde rolü olduğunu bu baskılanmanın patojenler tarafından salgılanan bazı kimyasal maddelerle oluşabileceğini belirtmişlerdir. Bir çalışmada E. coli tarafından salgılanan alfa-hemolizinin nötrofil kemotaktik cevabını baskıladığı gösterilmiştir⁷¹. Marild⁷² ve arkadaşları febril İYE'lu çocuklarda hemolizinin asemptomatik bakteriürlü çocuklardan daha fazla yapıldığını, alfa hemolizinin patojenler tarafından salgılanan bir virülans faktör olduğunu tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızda, yukarıda belirtilen bilgilere dayanarak nötrofil kemotaksisi araştırıldığında, İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksisleri, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.01$). Buna karşın kontrollerin nötrofil kemotaksis değerleri yayınlara uygunluk göstermektedir⁶⁴ ($72.66 \pm 3.17 \mu\text{m}$).

Araştırmamızda, İYE'lu çocuk ve kontrol grubunun nötrofil random migrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$). Hastaların nötrofil random migrasyonunun normal düzeyde olması, hasta hücrelerinin kemotaksiste önemli rolü olan temel hareket mekanizmalarında bozukluk olmadığını düşündürmektedir. Diğer taraftan, üst düzey İYE'lerinde saptadığımız kemotaksis bozukluğunun hücresel kökenli olmadığı da ileri sürülebilir.

Çalışmamızda, üst düzey İYE kabul edilen çocukların nötrofil kemotaksis değerleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ileri düzeyde farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$). Alt düzey İYE'lu çocuklarla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Ayrıca, üst ve alt düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerleri karşılaştırıldığında farkın ileri düzeyde anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Literatürde, bu bulguların gösterildiği bir çalışmaya rastlanılmadığından tartışma yapılamamıştır.

Serumun kemotaktik faktör oluşturabilme yeteneği kompleman düzeyi ile yakından ilgilidir. Çalışmamızda, kompleman düzeyleri tüm çocuklarda normal sınırlarda bulunmuştur. İYE'lu çocuklarda, özellikle üst düzey enfeksiyonunda nötrofil kemotaksisindeki düşüklük, enfeksiyona sekonder hücrel immünitenin baskılanmasına, bakteriyel ürünlere ve kemotaktik faktör inhibitör aktivitenin varlığına bağlı olabilir.

Çocukluk çağı İYE'lerinde nötrofil kemotaksis bozukluğunu, bu bozukluğa neden olan faktörleri ve özellikle üst düzey enfeksiyonlarında oluşan kemotaksis düşüklüğünün patogenezdaki rolünü, böbrek hasarından korunmadaki etkilerini tam olarak açıklayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

Roberts³³ ve arkadaşları, pyelonefrit oluşturdukları deney hayvanlarında kobra venom faktör ile komplemanı (C3) tüketerek, kemotaktik uyarıya nötrofillerin cevap verme yeteneğinin düştüğünü göstermişlerdir. Kompleman tükenmesi ile akut renal hasarın önlenmesinin, inflamatuvar hücrelerin ve fagositik olayların azalmasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bir çalışmada patojenin böbreğe ulaşmasından hemen sonra inflamatuvar cevabın aktive olduğu, serum kompleman düzeyinin 10 dk. içinde düştüğü, kompleman aktivasyonu ile granülosit ve trombosit agregasyonunda artma meydana gelerek böbrek arteriollerinde tıkanma sonucu iskemik nekroz alanları oluştuğu gösterilmiştir⁷³.

Miller⁷⁴ ve arkadaşları, kobra venom faktör verilerek kompleman düşüklüğü oluşturulan deney hayvanlarında immün cevapta azalma meydana geldiğini, böbrek dokusunun E. coli'ye duyarlılığının önemli bir şekilde arttığını saptamışlardır.

Enfeksiyondan korunmada nötrofil kemotaksisinin önemli rolü olmasına karşın, durdurulamayan kemotaktik cevap doku hasarına neden olmaktadır.

Bir çalışmada, bakteriyel virulans faktörlerinden çok, nötrofillerin pyelonefritik skar oluşumu patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiş, nötrofil migrasyonunda düşmenin böbrek hasarını azalttığı belirtilmiştir⁷⁵.

Shimamura⁷⁶, akut pyelonefritli, lökositleri azaltılmış ratların böbreklerinde yapısal korunmanın daha iyi olduğunu elektron mikroskobu ile gözlemlemiştir.

Roberts⁷⁷ ve arkadaşları, fagositik olayların özellikle toksik oksijen radikallerinin bakterilerle birlikte böbrek parankiminde de hasara yol açtığını göstermişlerdir.

Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi, böbreği tutan üst düzey enfeksiyonlarda, immünolojik olaylarla böbrek hasarının derecesi arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Fagositik sistemin ve bunun önemli komponenti olan kemotaksisin baskılanmasıyla böbrek hasarında azalma meydana geldiği, bu durumun organizmada doku yıkımının önlenmesinde önemli bir mekanizma olduğu görülmektedir. Araştırmamızda da üst düzey İYE'nda nötrofil kemotaksisin, alt düzey İYE'na oranla belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Nötrofil kemotaksisindeki azalmanın, üst düzey İYE'larında saptanması nedeni ile bu yöntemin düzey belirlenmesinde yardımcı olabileceği söylenebilir. Bununla birlikte nötrofil kemotaksisinin düzey belirlenmesinde bir kriter olarak kullanılabilmesi için, bu konuda daha kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

İYE'lu çocuklar klinik, laboratuvar ve radyoloji bulgularına göre üst ve alt düzey İYE olarak ayrılmış ve bu çocuklarda nötrofil kemotaksisindeki değişiklikler araştırılmıştır.

1. İYE'lu çocuklarda en sık görülen yakınmalar sık idrar yapma, ateş, ağlama, huzursuzluk ve dizüri olarak saptandı. 0-2 yaş grubunda ağlama, huzursuzluk, ateş, sık idrar yapma ve kilo alamama, 3-6 yaş grubunda ateş ve dizüri, 7-16 yaş grubunda ise sık idrar yapma, dizüri ve bel ağrısı sık görülen yakınmalardı.

2. Piyüri olguların % 38.8'inde saptandı.

3. İYE'lu çocuklarda en sıklıkla üretilen bakteri E. coli idi (% 61.1). Daha az sıklıkla Klebsiella, Proteus ve Pseudomonas saptandı.

4. Lökositoz, üst düzey İYE'nu göstermede önemli bir gösterge olarak bulunmadı ($p>0.05$).

5. Serum CRP değeri, üst düzey İYE'lu çocukların 6'sında 24 mg/L. ve üstünde saptandı. Alt düzey İYE'lu çocuklarda ise CRP ölçülemeyecek düzeylerde idi. Aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.01$).

6. ESH üst düzey İYE'lu çocukların hepsinde, alt düzey İYE'lu çocukların 1'inde 25mm/h ve üstünde saptandı. İki grup karşılaştırıldığında fark anlamlı idi ($p<0.001$).

7.Nötrofil kemotaksisi, İYE'lu çocuklarda kontrollerden anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.01$).

8.Hasta ve kontrollerde, nötrofil random migrasyonları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

9.Üst düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerleri, kontrollerle karşılaştırıldığında ileri düzeyde farklılık saptandı ($p<0.001$).

10.Alt düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerleri ile kontroller arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

11.Üst düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksis değerleri, alt düzey İYE'lu çocukların değerleri ile karşılaştırıldığında fark anlamlı idi ($p<0.001$).

ÖZET

Çalışma, Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na başvurarak İYE tanısı alan, yaşları 3 ay -16 yaş arasında değişen 9'u erkek 9'u kız 18 hastada yapıldı. Kontrol grubu olarak İYE olmayan, aynı yaş grubunda (4 ay - 14 yaş) 10'u erkek, 8'i kız olan 18 sağlıklı çocuk çalışma kapsamına alındı.

İYE'lu çocuklar; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular değerlendirilerek üst ve alt düzey İYE şeklinde ayrıldı.

CRP ve ESH yüksekliğinin, İYE düzeyi tayininde kullanılabileceği bir kez daha vurgulandı.

İYE'lu çocuklarda, nötrofil kemotaksisi ve random migrasyonu çalışılarak, üst ve alt düzey İYE'nda değişiklik olup olmadığı araştırıldı. Tüm sonuçlar, kontrol grubunun bulguları ile karşılaştırıldı.

İYE'lu çocuklarda nötrofil kemotaksisi, kontrollerden anlamlı olarak düşük olmasına karşın ($p<0.01$) random migrasyonları normal düzeyde idi ($p>0.05$).

Üst düzey İYE'lu çocukların nötrofil kemotaksisi, kontrollere göre ileri düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$). Buna karşın, alt düzey İYE'lu çocuklarla kontroller arasında nötrofil kemotaksis düzeyleri açısından belirgin fark saptanamadı ($p>0.05$).

Sonuçlarımız, nötrofil kemotaksis bozukluğunun İYE'nda düzey tayininde kullanılabilir bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonucumuzun böbreği koruyucu bir mekanizmaya bağlı olduğu, hücresele nedenle olmadığı ve bu konuda daha kapsamlı araştırmalara gerek olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Rubin MI.: Infection of the Urinary Tract. In: Rubin MI, Barratt TM. Pediatric Nephrology. Baltimore: Williams and Wilkins Co, 1975, p. 607.
2. Behrman RE, Waughan III VC.: Nelson Textbook of Pediatrics. (13th Ed). Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1987, p. 1147.
3. Krugman S, Katz SL, Gershan AA, Wilfert C.: Infectious Diseases of Children. (8 th Ed). Saint Louis, C.V. Mosby Co. 1985.p.421.
4. Riley HD.: Pyelonephritis in Infancy and Childhood. Pediatr Clin North Am 11: 731, 1964.
5. Saatçi Ü.: Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarının sınıflandırılması ve vezikoureteral reflü. Katkı dergisi 6: 469, 1986.
6. Cura A.: İdrar yolu enfeksiyonları tanımı, epidemiolojisi, hazırlayıcı faktörleri. Dializ, Transplantasyon ve Yanık dergisi 4: 1, 1987.
7. Kunin CM.: Urinary tract infections In children. Hospital Practice March: 91, 1976.
8. Rapkin RH.: Urinary tract infection in childhood. Pediatr 60: 508, 1977.

9. Claesson I, Jacobson B, Jodal U.: Early detection of nephropathy in childhood urinary tract infection. *Acta Radiol Diag* 21: 315, 1980.
10. Roberts JA.: Pathogenesis of pyelonephritis. *J Urol* 129: 1102, 1983.
11. Williams TW, Arthur MF, Joseph ML.: Cellular immunity in pyelonephritis: Identification of suppressor cell activity of spleen cells in response to concanavalin A and inhibition of lymphocyte-mediated L cell cytotoxicity. *J. Immunol* 116: 778, 1976.
12. Anttila R, Gröhn P, Krohn K.: Transfer factor and cellular immune response in urinary tract infections in children. *Acta Paediatr Scand* 66: 219, 1977.
13. Winberg J.: Suppressed lymphocyte mitogen-responsiveness in urinary tract infections of children and its correlation to pyelonephritis. *Acta Paediatr scand* 68: 501, 1979.
14. Perez Castrillon JL, Garcia Palomo JD, Perez Arellano JL.: Leukocyte chemotaxis. *Allergol Immunopathol* 16: 279, 1988.
15. Snyderman R, Pike MC.: Disorders of leukocyte chemotaxis. *Ped Clin North Am* 24: 377, 1977.
16. Gallin JI, Wright DG, Malech HL.: Disorders of phagocyte chemotaxis. *Ann Int Med* 92: 520, 1980.
17. White JC, Gallin JI.: Phagocyte defects. *Clin Immunol Immunopathol* 40: 50, 1986.
18. Khan AJ, Kumar K, Evans HE.: Role of neutrophil chemotaxis in the pathogenesis of Urinary tract infection. *J Urol* 137: 342, 1987.

19. Hupp JR, Despins AW, McCormick JR.: Elevation of serum Chemotactic Factor Inactivator activity in rabbits induced by inflammation and chemotactic factor. Am J Pathol 109: 277, 1982.
20. White RHR.: Management of urinary tract infection. Arch Dis Child 62: 421, 1987.
21. Remington J, Klein J.: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. W.B. Saunders Co. 1990, p. 690.
22. Kural N, Saatçi Ü.: Malnütrisyonda idrar yolu enfeksiyonunun immünofloresan yöntem ile araştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 26: 269, 1983.
23. Burns MW, Burns JL, Krieger JN.: Pediatric urinary tract infection. Ped Clin North Am 34: 1111, 1987.
24. Mulholland GS.: Lower urinary tract antibacterial defense mechanisms. Invest Urol 17: 93, 1979.
25. Yeğin O.: Enfeksiyon ve immünite. Yeni Tıp Dergisi 4: 1, 1990.
26. Shah KJ, Robins DG, White RHR.: Renal scarring and vesicoureteric reflux. Arch Dis Child 53: 210, 1978
27. White. RHR.: Urinary tract infection in children. B Med J 1: 1650, 1977.
28. Huland H, Busch R.: Pyelonephritic scarring in 213 patients with upper and lower urinary tract infections: Long-term followup. J Urol 132: 936, 1984.

29. Glauser MP, Lyons JM, Braude AI.: Prevention of chronic experimental pyelonephritis by suppression of acute suppuration. *J Clin Invest* 61: 403, 1978.
30. Bondenstam M, Hakansson L, Foucard T.: Defects in polymorphonuclear neutrophil function and susceptibility to infection in children. *Scand J clin Lab Invest* 46: 685, 1986.
31. Namavar F, Verweij-Van Vught AMJJ, Vel WAC.: Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis by mixed anaerobic and aerobic bacteria. *J Med Microbiol* 18: 167, 1984.
32. Hakansson L, Foucard T, Hallgren R.: Neutrophil function in infection-prone children. *Arch Dis Child* 55: 776, 1980.
33. Roberts JA, Roth JK, Domingue G.: Immunology of pyelonephritis in the primate model VI. Effect of complement depletion. *J Urol* 129: 193, 1983.
34. Rosel MB.: Common renal disorders in children. *Medical Currents* sept-oct: 24, 1983.
35. Hanson LA.: Prognostic indicators in childhood urinary infections. *Kidney Intern* 21: 659, 1982.
36. Whitaker RH, Sherwood T.: Another look at diagnostic pathways in children with urinary tract infection. *B Med J* 288: 839, 1984.
37. Claesson I, Jacobsson B, Jodal U.: Early detection of nephropathy in childhood urinary tract infection. *Acta Radiol Diag* 21: 315, 1980.
38. Dornfest FD.: The rapid diagnosis of urinary tract infection. *S Afr Med J* 56: 841, 1979.

39. Kural N, Özyürek Y, Zeylan Z.: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının klinik ve radyolojik incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1: 43, 1984.

40. Sheldon CA , Gonzales R.: Differentiation of upper and lower urinary tract infections : How and when ? Med Clin North Am 68: 321, 1984.

41. Wientzen RL, McCracken GH, Petruska ML.: localization and therapy of urinary tract infections of childhood. Pediatr 63: 467, 1979.

42. Hellerstein S, Duggan E, Welchert E.: Localization of the site of urinary tract infections with the bladder washout test. J Pediatr 98: 201, 1981.

43. Jodal U, Lindberg U, Lincoln K.: Level diagnosis of symptomatic urinary tract infections in childhood. Acta Pediatr Scand 64: 201, 1975.

44. Baggio B, Favaro S, Contaro S.: Increased urine angiotensin I converting enzyme activity in patients with upper urinary tract infection Clinica Chimica Acta 109: 211, 1981.

45. Mengoli C, Lechi A, Arosio E.: Contribution of four markers of tubular proteinuria in detecting upper urinary tract infections. Nephron 32: 234, 1982.

46. Vigano A, Assael BM, Villa AD.: N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and NAG isoenzymes in children with upper and lower urinary tract infections. Clinica Chimica Acta 130: 297, 1983.

47. Johnson CE, Vacca CV, Fattlar D.: Urinary N-Acetyl - β - glucosaminidase and the selection of children for radiologic evaluation after urinary tract infection. Pediatr 86: 211, 1990.

48. Mir S, Cura A, Kayaoğlu S.: İdrar yolu enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında üriner laktikdehidrogenazın değeri. *Dializ, Transplantasyon ve Yanık Dergisi* 2: 65, 1987.
49. Lorentz WB, Resnick MI.: Comparison of urinary lactic dehydrogenase with antibody-coated bacteria in the urine sediment as means of localizing the site of urinary tract infection. *Pediatr* 64: 672, 1979.
50. Johnson CE, DeBaz BP, Shurin PA.: Renal ultrasound evaluation of urinary tract infections in children. *Pediatr* 78: 871, 1986.
51. Jodal U, Hanson LA.: Sequential determination of C-reactive protein in acute childhood pyelonephritis. *Acta Pediatr Scand* 65: 319, 1976.
52. Hellerstein S, Duggan E, Welchert E.: Serum C-reactive protein and the site of urinary tract infections. *J Pediatr* 100: 21, 1982.
53. Hanson LA, Fasth A, Jodal U.: Biology and pathology of urinary tract infections. *J Clin Pathol* 34: 695, 1981.
54. Nielsen KK, Qvist N, Jensen KME.: Is there need for both intravenous urography and voiding cystography in the evaluation of children with recurrent urinary tract infections?. *Urol Res* 14: 187, 1986.
55. Lindsell D, Moncrieff M.: Comparison of ultrasound examination and intravenous urography after a urinary tract infection. *Arch Dis Child* 61: 81, 1986.
56. Schiffmann E.: Leukocyte chemotaxis. *Ann Rev physiol* 44: 553, 1982.
57. Curnutte JT, Boxer LA. Disorders granulopoiesis and granulocyte function. In: Oski AF, Nathan DG. *Hematology of infancy and childhood.*(3 rd. Ed). W.B. Saunders Co, 1987, p. 821.

58. Akgün N.: Sirozlu çocuklarda nötrofil kemotaksisi, çinko düzeyi ve çinkonun nötrofil kemotaksisine etkisi. Doçentlik Tezi. 1982.
59. Zigmond SH.: Chemotaxis by polymorphonuclear leukocytes. *J Cell Biology* 77: 269, 1978.
60. Wilkinson PC. Cellular accumulation and inflammation. In: Dale MM, Foreman JC. *Textbook of Immunopharmacology*. Blackwell, 1984, p. 217.
61. Sawyer DW, Donowitz GR, Mandell GL.: Polymorphonuclear neutrophils: An effective antimicrobial force. *Reviews Infect Dis* 11: S1532, 1989.
62. Wilkinson PC, Haston WS.: Chemotaxis: An overview. *Methods Enzymol* 162: 3, 1988.
63. Zigmond SH, Hirsch JG.: Leukocyte locomotion and chemotaxis. New methods for evaluation, and demonstration of a cell-derived chemotactic factor. *J Exp Med* 137: 387, 1973.
64. Al-Nakeeb S, Thompson EN.: Assessment of neutrophil chemotaxis and random migration in childhood. *Arch Dis Child* 55: 296, 1980.
65. Özdamar K.: *Biyoistatistik*. İstanbul Bilim Teknik Yayınevi, 1989.
66. Smellie JM, Hudson CJ, Edwards D.: Clinical and radiological features of urinary tract infection in childhood. *Br Med J* 2: 1222, 1964.
67. Sevimli A, Kural N.: Çocukluk çağında idrar yolları enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların gözden geçirilmesi. *Anadolu Tıp Dergisi* 3: 231, 1981.
68. Mir S, Cura A, Bayol Ü.: Çocukluk çağı idrar yolları enfeksiyonlarında antikor örtülü bakteri testi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 3:259, 1983.

69. Smith JW.: Role of suppressor cells in experimental pyelonephritis. *J Infect Dis* 142: 199, 1980.
70. Azikuri OI.: Cellular and humoral immunity in pyelonephritis. *Urol Nefrol (Mosk)* 2: 10, 1985.
71. Cavalieri SJ, Snyder IS.: Effect of *E. coli* alpha-hemolysin on human peripheral leukocyte function in vitro. *Infect Immun* 37: 966, 1982.
72. Marild S, Wettergren B, Hellström M.: Bacterial virulence and inflammatory response in infants with febrile urinary tract infection or screening bacteriuria. *J Pediatr* 112: 348, 1988.
73. Kaack BM, Dowling KJ, Patterson GM.: Immunology of pyelonephritis. VIII. *E. coli* causes granulocytic aggregation and renal ischemia. *J Urol* 136: 1117, 1986.
74. Miller TE, Phillips S, Simpson IJ.: Complement mediated immune mechanisms in renal infection. *Clin Exp Immunol* 33: 115, 1978.
75. Meylan PR, Glauser MP.: Role of complement-derived and bacterial formylpeptide chemotactic factors in the in vivo migration of neutrophils in experimental *Escherichia coli* pyelonephritis in rats. *J Infect Dis* 159: 959, 1989.
76. Shimamura T.: Mechanism of renal tissue destruction in an experimental acute pyelonephritis. *Exp Mol Pathol* 34: 34, 1981.
77. Roberts JA, Kaack MB, Fussell EN.: Immunology of pyelonephritis. VII. Effect of allopurinol. *J Urol* 136: 960, 1986.

