9529

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
Çocuk Sağlığı Enstitüsü

ÜST VE ALT ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ AYRILMASINDA SERUMDA CRP VE İDRARDA β_2 MG'İN YERİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Nur AYDINLI

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlık Tez Bürosu-1990

Öğrenciliğim, asistanlığım süresinde ve tezimin gerçekleşmesinde değerli bilgilerinden yararlandığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Başkanı Sayın Prof. Dr. Olcay Neyzi'ye, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Aydan Şirin'e, tüm öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Nur Aydınlı

KISALTMALAR

AKB	: Antikorla kaplı bakteri
An	: Anormal
β_2 MG	: Beta$_2$ mikroglobulin
Ca^{++}	: Kalsiyum inyonu
CRP	: C reaktif protein
°C	: Santigrad derece
DMSA	: Technetium dimercaptosuccinate ile sintigrafi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
E	: Erkek
IV	: İntravenöz
IVP	: İntravenöz piyelografi
K	: Kız
X_2	: Khi-kare
l	: Litre
LDH	: Laktik dehidrogenaz
ml	: Mililitre
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
µg	: Mikrogram
mo	: Mikroorganizma
N	: Normal
n	: Sayı
RIA	: Radyoimmunessey
st	: Saat
US	: Ultrasonografi
VCUG	: Voiding sistoüretrografi
VUR	: Vezikoüreteral reflü
USE	: Üriner sistem enfeksiyonu

SEMBOLLER

–		: Negatif
+		: Pozitif
x	≥	: Büyük ya da eşit
x	>	: Büyük
x	≤	: Küçük ya da eşit
x	<	: Küçük
±		: Eser

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kısaltmalar ve Semboller ..... :	
Giriş ..... :	1
Genel Bilgiler ..... :	2
Gereç ve Yöntemler ..... :	24
Bulgular ..... :	33
Tartışma ..... :	39
Özet ..... :	44
Kaynaklar ..... :	46

GIRIŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (USE) çocuklarda görülen bakteriyel hastalıkların en sıklarından biridir (41). Kız çocukların, çocukluk çağı boyunca, USE geçirme kümülatif riski %3, erkek çocukların ise %1 dir. Okul öncesi ve okul çağındaki kız çocuklarda asemptomatik bakteriüri prevalansı %1'dir. Semptomatik USE olan çocukların yarısı, asemptomatik bakteriürisi olanların %80'i birkaç kez üriner enfeksiyon geçirebilirler (41).

Özellikle çocuklarda alt ve üst USE'nun ayrımı zordur (3, 30). Üst USE'ları (piyelonefritler) böbrek yetersizliği ve hipertansiyonu da içeren kalıcı hasarlara yol açmaları nedeni ile önemlidir. Erken tanı, uygun tedavi ve izleme ile bu olumsuz gelişmeleri önleme olanağı vardır. Bu nedenle üst ve alt USE'larının ayırıcı tanısını erken yapabilmeye yarayan laboratuvar yöntemlerine gerek duyulur. Bu yöntemler %100 duyarlı olmalı (tüm böbrek enfeksiyonlarını gösterebilmeli) ve %100 özgün olmalıdır (yanlış pozitif sonuç vermemelidir).

Bu çalışma üst ve alt USE'larının ayırıcı tanısında serum C-reaktif protein (CRP) ve idrar β_2 mikroglobulin (β_2MG) düzeylerinin önemini değerlendirmek amacı ile yapıldı.

GENEL BILGILER

USE, idrarda bakterinin bulunduğu bütün durumlar için kullanılan bir terimdir (41). Oluşmasındaki nedenlere göre USE'nun gidişi ve prognozu değişmektedir. USE'lu çocukları klinik ve bilimsel amaçlara göre sınıflandırmak yararlı olabilir. Benzer bir sınıflama tablo 1.de görülmektedir (41).

Tablo_1. USE'larının sınıflandırılması

· basit
- semptomatik, obstrüksiyonsuz, reflu var ya da yok.
yenidoğanlar
kız çocuklar
erkek çocuklar
- asemptomatik bakteriüri
. komplike
- obstrüksiyonlu*
- nörolojik mesane ile birilikte

* Valv, üretrosel, yabancı cisim, taş, divertikül, vs.

USE primer (basit) ya da idrar yollarının anatomik bozukluğu sonucu (komplike) olabilir (41). Çocuklarda tıkanma nedeni ile olan enfeksiyonlar olguların küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. (Kızlarda %1-2, erkeklerde %5-10). Bunlarda böbrek hasarı çabuk gelişir (16). VUR, üretrosel, üretral

valv gibi tıkayıcı bir anomali olmamasına karşın bakterileri üst idrar yoluna taşıyabildiğinden prognozda etkisi çok önemlidir (16, 41).

Basit USE'ları semptomatik ya da asemptomatik olabilirler. Asemptomatik olanlar sağlıklı kişilerin incelenmesi ile ortaya çıkarılabilir, daha çok kız çocuklarda görülür (41).

Klinik bulgular:

Yenidoğan dönemi: bu dönemde USE genellikle sepsisle beraberdir. Hipotermi, hipertermi, letarji, irritabilite, sarılık, emmeme, kusma USE belirtileri olabilir. Hepsi de non spesifik olan bu belirtiler varsa USE araştırılmalıdır.

Süt çocuğu: Nedeni bilinmeyen ateş, iştahsızlık, irritabilite, sık idrar yapma, gastroenterit USE belirtisi olabilir. İlk iki yılda gelişme geriliği yapan nedenlerin ayırıcı tanısında USE önemli yer tutar.

Büyük çocuklar: Bu grupta belirtiler erişkinlerdekilere benzer. Ateş, halsizlik, idrar kontinansı tam olan çocukta enürezisin çıkması, sık idrara çıkma, dizüri suprapübik ağrı olabilir. Yüksek ateş, titreme, ciddi karın ağrısı, kostovertebral bölgede ağrı piyelonifriti düşündürür. Bu semptomların olmaması piyelonefrit olasılığını unutturmamalıdır (1, 3, 4, 6, 12, 14, 15, 32, 38).

Klinik şekiller:

Asemptomatik bakteriüri: Semptomsuz kişilerde, temizlik sonrası alınan idrar örneğinin mililitresinde 10^5 den fazla mikoorganizma üremesi asemptomatik bakteriüridir. Mililitrede 10^3-10^5 arası mikoorganizma üremesi baskılanmış, düşük dere-

celi enfeksiyonu gösterebilir. İdrar kültürü tekrarlanmalıdır (6, 14, 15).

Akut üretral sendrom: Kız çocuklarda rastlanan bu tabloda sık idrara çıkma, dizüri en belirgin semptomlardır. %70 vakada piyüri ve gerçek enfeksiyon vardır. %30'unda ise piyüri ve bilinen bir mikrobial etken gösterilemez. Bunlarda lokal irritasyon, allerji etken olabilir (6).

Sistit: Sık idrara çıkma, acil idrar yapma gereksinimi, enkontinans, suprapübik ağrı, hematüri olabilir. En sık Adenovrirus tip 11 ve 21 nedendir. Ateş de varsa bakteriyel etken düşünülmelidir. Bakteriyel sistitlerin 1/3 oranında tekrarladığı ama böbrek hasarı yapmadığı gösterilmiştir (6, 14, 15).

Akut piyelonefrit: Titreme, ateş, sırt ve bel ağrısı, kostovertebral duyarlık akut piyelonefriti düşündürmelidir. 2 yaşın altında ateş, kusma, nonspesifik abdominal bulgular, yenidoğanlarda sepsis piyelonefrit nedeniyle görülebilir. Daha büyük çocuklarda enürezisin ortaya çıkması, idrar konsantrasyon yeteneğinin bozulması sayılan belirtilere ek olarak bulunabilir (6, 32).

Kronik piyelonefrit: Gelişme geriliği, giderek bozulan böbrek fonksiyonları, devamlı düşük dansiteli idrar yapma, hipertansiyon olabilir. Gelişen glomerulosklerozа bağlı olarak proteinüri de bulunabilir (6, 14, 15, 32).

Tanı yöntemleri:

Direkt idrar incelemesi: Taze idrarın (daha iyisi sabah idrarının) 5 cc'si dakikada 1500-2000 devir ile 3 dakika

santrifüj edilir, bir damla sediment mikroskopta incelenir. Her alanda 1 ya da daha fazla bakterinin varlığı %80 olasılıkla bakteriürinin olduğunu gösterir (17, 37).

Semptomsuz USE'larının hemen hepsinde lökositüri (mikroskopun 40'lık büyütülmesinde her alanda 5 ya da daha fazla lökosit) görülür. Kız çocuklarda lökositüri vulvite bağlı ya da allerjik nedenlerle de olabilir. USE dışında lökositüri görülen diğer durumlar arasında ateş, dehidratasyon, ballanit, viral enfeksiyonlar, polio aşısı, apandisit, üretra travması, glomerulonefrit sayılabilir (6).

İdrar kültürü birkaç yöntemle alınabilir.

Torba bağlama: Mesane kontrolü gelişmemiş çocuklarda idrar torbası temizlenen perineye yerleştirilerek idrar örneği alınır. Dışardan bulaşma olasılığı yüksektir. 30 dakika içinde idrar alınamazsa güvenilirliği belirgin olarak düşer. Kültür negatif olursa anlamlılıdır, pozitif kültürler tekrarlanmalıdır (6).

Mesane kateterizasyonu çocuklarda seçilen yöntem değildir (6).

Suprapübik aspirasyon: Mesanenin dolu olduğundan emin olunca symphysis pubis'in 1-2 cm. üzerinden 2-3 cm. derinliğe girerek idrar alınır. Bu yöntemle alınan örneğin mililitresinde 200'den fazla bakteri üremesi anlamlıdır (3, 6).

Orta akım idrarı: Bu yöntem, mesane kontrolü olan çocuklarda geçerlidir. Genital bölge temizliğinden sonra alınan orta akım idrarının mililitresinde 10^5'den fazla bakteri üremesi anlamlı kabul edilir. Tek kültürle tanının güvenilirliği

%80-90, iki kültürle %95 düzeyindedir (6, 14, 15).

Kültürde birden fazla mikroorganizmanın üremesi kontaminasyonu düşündürür. İdrar örneğinin alınması ve ekilmesi arasında geçen süre de koloni sayısını etkiler. 30 dakika içinde ekilmeyen idrarlar buzdolabında saklanmalı. 24 saat içinde ekilmelidir (3, 4, 6, 14, 15, 33, 35).

USE'nun lokalizasyonu göstermede kullanılan yöntemler:

Böbrek enfeksiyonunun olup olmadığı eskiden bel ağrısı, duyarlığı, lökositoz ve ateşe göre belirlenirdi. Bu kriterler özellikle çocuklarda geçerli değildir (30, 38). 171 olguyu içeren 3 serinin incelenmesinde, üst USE kanıtlanan hastaların %11-47'sinin bu belirti ve bulguları göstermediği, alt USE olanların %40'ının gösterdiği saptanmıştır (30).

Biopsi ve kültür: Böbreğin anormal kısımlarından görerek alınan histolojik inceleme örneği ve bunun kültürü %100 duyarlı ve özgündür. Görmeden yapılırsa başarısızdır. Enfeksiyon tüm böbrek parenkimini tutmamışsa perkütan biopsi açık biopsiden daha başarısızdır. Anormal bölgelerin radyonüklid ile belirlenmesi ve birçok yerden örnek almayı sağlayan silindir igneleri içeren yeni teknikler perkütan biopsiyi daha geçerli kılmıştır. Yine de perkütan biopside enfeksiyonu saptamamak enfeksiyon olmadığınını göstermez (30).

Stamey testi: Üreteral kateterizasyon ile alınan idrarın kültürüdür. Enfeksiyonun tek ya da çift taraflı olduğunu gösterme üstünlüğü vardır. Mesane, sistoskop yardımı ile önce yıkanır. (Bakterilerin üreterlere taşınmasını önlemek için) 2 üreteral kateter mesaneye sokulur, kateterden akan sıvı kül-

tür için alınır. Kateterler üreterlere ulaşınca, her iki taraftan kantitatif kültür, eğer isteniyorsa diğer incelemeler için örnekler, alınır. İyi iygulanırsa, hastanın mesane enfeksiyonu ve VUR'u yoksa Stamey testi %100 özgündür. Mikroorganizmaların zaman zaman idrara karıştığı durumlar dışındaki bütün böbrek enfeksiyonlarını gösterir. Teknik sorunlar, VUR varlığında yanlış pozitif sonuçlar nedeniyle Stamey testi çocuklarda erişkinlerde olduğundan daha az yararlıdır.

Stamey testinin biraz değiştirilmiş şekli ise doğrudan böbrek pelvisinden perkütan olarak idrar kültürü almaktır. Bu yöntem daha zararsız, basit, çabuktur. Sadece lokal anestezi ve sedasyon gerektirir. Çocuklarda ve erişkinlerde uygulanabilir (30).

Fairley testi: Mesane yıkama testi olan bu yöntem çocuklarda, özellikle VUR varsa, erişkinlerden daha az güvenilir sonuçlar verir. Nörojenik mesanelerde ise kullanılamaz. Özel yetişmiş eleman gerektirmez. Bir Foley sonda mesaneye sokulur, kontrol idrarı gram boyama ve kültür için alınır. Fibrinolizin, dezoksiribonükleaz, gram boyamanın sonucuna göre uygun olduğu düşünülen antibiotiği içeren 50 ml serum fizyolojik mesaneye verilir. Mesane duvarındaki mikroorganizmaların burdan ayrılması çoğalmalarının önlenmesi için 45 dakika burada bırakılır. Sonra mesane boşaltılır, her defasında 50-100 ml vererek 1-2 l. steril su ya da serum fizyolojik ile yıkanır. Son bölüm 2-3 dakika mesanede bırakılır. Bu sırada IV Lasix yapılır. Bu son kısım 0. dakika idrarı olarak alınır, kültürü yapılır. Foley sonda kapatılır.

10, 20, 30, 60. dakikalarda kültür örnekleri almak için açılır. Her defasında alınan idrar hacmi de not edilir. O.dakika idrar kültüründeki koloni sayısı kontrolün %1'inden az ise ve diger örneklerde %10'dan fazla artış varsa üst USE tanısı koyulur (30).

Antikor kaplı bakteri testi (AKB): AKB testi, dokuları tutan mikrooganizmaların özgün antikor yapımını uyarması ve bu antikorların mikroorganizmalara yapışması temeline dayanır. İnsan protein antikorlarına karşı olan fluoresan antikorlar enfekte böbreklerdeki bakterilere yapışırlar, enfekte mesanedekilere yapışmazlar. AKB testinin, birçok araştırıcı tarafından kullanılmasına karşın yorumu ve güvenilirliği ile ilgili sorunlar sürmektedir (30, 31).

İlk sorun pozitif testin tanımıdır. Önceleri, santrifüj edilmiş idrar sedimentindeki %25 fluoresans pozitif kabul edilmekteyken yeni çalışmalar %1 fluoresan mikroorganizmanın pozitif sonuç olduğunu göstermektedir. İdrarın alındığı koşullar, hidrasyon derecesi, idrar alındıktan sonra geçen süre özellikle böbreklerden gelen mikroorganizmalar konusunda laboratuvarın başarısını etkilemektedir. İdrarın alınma şekli, yorumu her laboratuvar tarafından standardize edilmelidir. Bu test daha çok epidemiyolojik çalışmalar için uygundur (30).

AKB testi ile ilgili diger sorunlar, sistitli hastaların idrarlarında antikorla kaplı bakteri görülmesi (yanlış pozitif sonuç), böbrek enfeksiyonu olan hastaların idrarlarında kaplanmamış bakteri görülmesidir (yanlış negatif sonuç). Benzeri yanlış sonuçlar %17 düzeyindedir (30).

En önemli sorun USE'nu tanımamaktır. Bunun nedeni, vücut sorumlu mikroorganizmalara karşı antikor yapmaya fırsat bulamadan AKB testini uygulamaktır. Birçok merkezde yapılan çalışmalarda pozitif doğru AKB testi frekansı ile hastanın semptomlarının süresi arasında doğrudan bağıntı bulunarak bu hipotez kanıtlanmıştır. Kanıtlanmış üst USE olan ve AKB testi negatif sonuç veren hastaların idrarlarında duyarlı RIA ile bakteriye özgün anikorlar bulunmuştur. Böbrek transplantasyon hastalarında ve diğer immünosüpressif hastalarda AKB testi tartışmalıdır.

Daha seyrek görülen yanlış negatif sonuç nedeni oluşan antikorların bakteriye yapışmamasıdır. Mikroorganizma mükoid ile kaplıysa böyle olmaktadır. Teknik yanlışlıklar nedeniyle de yanlış negatif sonuç alınabilir. İdrar testten birkaç saat önce alınırsa bakterilerin çoğalması tanıyı etkileyecek şekilde antikorları seyreltebilir.

Hemorrajik sistitli ya da taşlı hastalarda olabileceği gibi mesane mukozası erozyona uğrarsa antikor idrara geçip bakteriyi kaplar ve yanlış pozitif sonuç elde edilir.

İleal bağlantısı ya da nörojenik mesanesi olan hastalarda da yanlış pozitif sonuçlar sıktır. Nedeni, bu hastalarda sık görülen kronik sistit olabilir.

Sonuç olarak, AKB testi çocuklarda güvenilir değildir (30, 31).

Tamm-Horsfall proteinine karşı antikor: Tamm Horsfall proetini sadece Henle kulpunun çıkan kolundaki hücreler tarafından salgılanan, fonksiyonu bilinmeyen bir glikoprotein-

dir. İdrar kristallerinin matriksini ve gece boyunca bekleyen idrardaki yapışkan maddeyi oluşturur. Obstrüktif böbrek hastalarında ya da ciddi VUR da Tamm-Horsfall proteini böbrek interstisyumunda, Bowman boşluğunda birikir, IgA, IgE, IgM sınıfından antikorların yapımını uyarır. Bu antikorlar, enzime bağlı immünosorbent testi ile ölçülebilir (30).

Piyelonefriti olan büyük süt çocuklarının ve çocukların serumlarında enfeksiyon bulgularının başlamasından 0-20 gün sonra yüksek IgG, IgA saptanmıştır. En yüksek titreler ise aynı zamanda VUR'u da olanlarda bulunmuştur. Bu yöntem 1 yaşından küçük çocuklarda güvenilir değildir. Çünkü bunlarda akut piyolonefrit varlığında bile antikor düzeyleri artmamaktadır (30).

İdrarda laktik dehidrogenaz testi (LDH testi) LDH vücutta bazı izoenzimik şekillerde bulunur. 4 ve 5 numaralı izoenzimler büyük konsantrasyonlarda böbrek medullasında vardır, böbrek enfekte olduğunda idrara karışırlar. Serumda ve mesanede normalde hiçbir izoenzim büyük miktarda bulunmadığından mesanedeki LDH 4 ve 5'in konsantrasyonu üst USE'nun bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu test, total idrar LDH aktivitesinin belirlenmesini ve ince tabaka agarozdaki elektroforezden sonra izoenzim fraksiyonlarının ölçülmesini gerektirir. Toplanan idrar serin yerde tutulmalıdır. Oda ısısında 2-3 saatte enzim aktivitesi azalır. Nitrofürantoin alan hastalarda bu test kullanılamaz. Bu ilaç LDH'yı bozar (30).

Lorentz ve Rosnick 36 çocukta üst ve alt USE'nu ayırmak için yaptıkları çalışmada poliakrilamid dik jel elektroforez

incelemesi ile LDH izoenzimlerinin düzeyini saptayarak sonuçları AKB testi ile karşılaştırmışlardır. (AKB testinde %1 den fazla fluoresans pozitif kabul edilmiştir). Çalışmada, üst ve alt USE'larının ayrılmasında Fairley testi esas olarak alınmıştır. Üst USE'lu hastalarda (n=15) mesane enfeksiyonu olanlara (n=14) ya da normal kontrol grubuna (n=17) göre belirgin yüksek konsantrasyonlarda total LDH ve izoenzim 5 saptanmıştır. Üst USE'lu bir çocukta izoenzim 5 konsantrasyonu düşük bulunmuştur. İzoenzim 5 konsantrasyonu total LDH'nın yüzdesi olarak alındığında üst USE'lu 2 hastanın değerleri düşük düzeyde bulunmuştur. AKB testinde 7 yanlış negatif, 4 yanlış pozitif sonuç elde edilmiştir. LDH düzeyi ile AKB testi arasında belirgin bağıntı saptanmamıştır (30).

Tek doz antimikrobial testi: Hastaya kısa süreli (çoğunlukla tek doz) antimikrobial ilaç verilir, birkaç gün sonra idrar kültürü yapılır. Basit sistitin düzelmiş olması gerekir. Bakteriüri varsa ileri incelemeler yapılmalıdır. Basit sistit erkek hastalarda seyrek olduğundan bu test erkek hastalar için uygun değildir. İlerde oluşabilecek böbrek hasarının önlenmesinde bu yöntemin ne kadar etkin olduğu bilinmemektedir (30).

Maksimum böbrek konsantrasyon kapasitesi: Susuzluk testi çocuklarda böbrek konsantrasyon kapasitesini ölçmek için sık kullanılır. bu test üst ve alt USE'larını ayırmada yararlı olabilmektedir. İntranazal olarak sentetik vazopressin analoğu olan DDAVP uygulanır, 6 saat boyunca idrar osmolaritesi ölçülür (30).

Carvajal ve arkadaşlarının bir çalışmasında 16 saatlik susuzluktan sonra idrar konsantrasyonunun 700 mOsm/l'den az olması üst USE göstergesi olarak alınmıştır. Üst USE kanıtlanmış olan 16 çocuktan 4'ünde yanlış negatif sonuç bulunmuştur. Diğer yayınlarda toplam 200 kişilik hasta grubunda bu testin duyarlılığının %58, özgünlüğünün %84 olduğu, üst ve alt USE'nu ayırmada yetersiz kaldığı bildirilmektedir (30).

İdrarda ß-glukuronidaz deneyi: Bank ve Bailine'den sonra birçok grup tarafından bu yöntem kullanılmıştır. Kronik piyelonefritli hastaların idrarlarında bu enzimin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. Bu test genel olarak duyarsız kabul edilmektedir (30).

O antijenine karşı serum antikoru: AKB testinin değişik bir şeklidir. Temeli, böbrek enfeksiyonunun vücutta mikroorganizmaya karşı antikor oluşumuna neden olması, mesane enfeksiyonunun olmaması düşüncesine dayanır. Test, polisakkaridin O antijenine karşı oluşan antikorları ölçer, bu da sadece gram negatif bakterilerle olan enfeksiyonlarda mümkündür. 402 hasta ile yapılan çalışmada testin duyarlığı %46, özgünlüğü %88 olarak bulunmuştur (30).

Serum CRP konsantrasyonu: İltihap, hücresel zedelenme, gebelik gibi uyaranlar insanda akut faz proteini denilen heterojen grup proteinlerinin yapımını uyarırlar (2, 7). Bilinen akut faz proteinleri CRP, fibrinojen, protrombin, faktör VIII, plazminojen gibi pıhtılaşma faktörleri, α_1 antitripsin, α_1 antikimotripsin gibi proteaz inhibitörleri, haptoglobin, hemopeksin, transferrin, serüloplazmin gibi

transport proteinleri, kompleman proteinlerinin birçoğu, serum amyloid-A related protein, orosomucoid, albümin, pre-albümindir (5, 26). Bunların bir kısmı serumun normal bileşenidir, diğerleri serumda normalde yoktur ya da çok az konsantrasyonlarda bulunurlar, iltihap ya da doku zedelenmesi esnasında hızla artarlar. Bu nedenle bu gruba akut faz reaktanı (proteini) denmektedir. Akut faz proteinleri içinde üzerinde ilk kez ve en sık çalışılan, moleküler yapısı ve işlevleri açıklığa kavuşan CRP'dir. Yapılan çalışmalarda CRP yapma yeteneği olmayan kişiye rastlanmamıştır (7).

CRP ilk kez 1930'da Tillet ve Francis tarafından tanımlanmış, 1941'de bir protein olduğu gösterilmiştir.

CRP'nin ölçüm yöntemleri: Serumda CRP düzeyinin ölçümü CRP maddesinin presipitasyon yeteneği esasına dayanır. Bu amaçla kullanılan testler:

a: Kapiller presipitin testi

b: Lateks fiksasyon aglütinasyon testi

c: Nefelometrik, türbidimetrik yöntem

d: Jel içinde radyal difüzyon yöntemi

e: Fluoresan antikor tekniği

f: RIA

g: Enzym-linked immünosorbent assay (ELISA)

CRP normalde serumda çok düşük konsantrasyonda (0.08-8 µg/ml) bulunur (4). Konsantrasyonunun bazı yazarlara göre 5 µg/ml'den (2), bazı yazarlara göre ise 10 µg/ml'den (7, 22, 23) yüksek olması patolojik kabul edilmektedir.

CRP'nin biokimyasal özellikleri:

Yapısı: CRP'nin molekül ağırlığı 110000 daltondur (26). İzoelektrik noktası 6,2 dir. Herbirinin ağırlığı 21500 dalton olan 5 adet birbirine benzer, non-kovalent bağlarla bağlı, 187 aminoasit içeren polipeptid alt ünitelerinden oluşmuştur. Yapısında karbonhidrat ve lipid saptanmamıştır (7).

Sentezi: CRP'nin sentezini sağlayan olaylar tam aydınlatılmamıştır. Akut enfeksiyonu ya da doku zedelenmesini izleyerek bir mediatör hepatositlerden CRP'nin yapımını ve salgılanmasını arttırır. Deneysel olarak, CRP'nin monositlerden ve makrofajlardan salınan ve interlökin-1 denilen faktör tarafından indüklendiği, ayrıca Prostaglandinlerin de CRP'nin yapımını uyardığı gösterilmiştir. Diğer akut faz proteinleri gibi esas olarak karaciğerde hepatositler tarafından yapılan CRP az miktarda karaciğer dışı hücrelerde de yapılmaktadır. CRP yi salgılayıp salgılamadıkları tam olarak anlaşılamamasına karşın bazı lenfositlerin ve fagositik hücrelerin yüzeylerinde CRP'nin varlığı gösterilmiştir. CRP, karaciğerde yapıldıktan sonra iltihabın ya da doku zedelenmesinin olduğu bölgeye gitmektedir (2, 7).

CRP, serumdan başka, menenjitli hastaların beyin omurilik sıvısında, romatoid artritli ve septik artritli hastaların eklem sıvılarında, kronik vaskülitlerde enflamasyon bölgesinde, aterosklerotiklerde aterom plağında gösterilmiştir (7).

Uyarı ile CRP yapımı birkaç saat içinde artmaya başlar, 1-2 gün içinde 100-1000 kat artarak 400 mg/L ye erişebilir.

Yarılanma ömrü 5-7 saattir. Uyarı kalkınca serum CRP düzeyi kısa sürede normale döner (2, 7, 24).

Yapılan çalışmalarda CRP'nin mikrobial ve memeli kökenli çeşitli maddelere bağlandığı gösterilmiştir. Ca^{++}'e bağımlı ve bağımsız iki ayrı reaksiyonu saptanmıştır (7).

Birinci grup reaksiyonlar: Ca^{++}'e bağımlıdır. Ca^{++} varlığında fosfokolin grupları ya da galaktoz ve galaktozamin karbonhidrat polimerleri CRP'ye bağlanırlar. Fosfokolinler pnömokokların hücre duvarında C-polisakkariti olarak, bazı mantarların ve parazitlerin yüzeyinde, insan hücre duvarında fosfatidilkolin ve sfingomyelinin bir parçası olarak bulunurlar. İnsan hücre zarında iltihap ve dokuda zedelenme olduğunda buradaki fosfatidilkolin grupları açığa çıkarlar, CRP ile bağlanmayı sağlarlar.

İkinci grup reaksiyonlar: Ca^{++}'e bağımlı değildir. CRP, Ca^{++} yokluğunda, polikatyonları bağlar. Bunlar, histonlar, lökosit katyonik protein, L-lizin, L-arginin ve protaminlerdir. Ca^{++} ikinci grup reaksiyonları baskılar. Doku hasarı olduğunda bu katyonik proteinler serbestlenerek hücre yüzeyinin anyonik kısmına bağlanırlar, CRP'yi buraya çekerler.

CRP ve komplekslerinin aktiviteleri ve reaksiyonları:

Kompleman sistemi ile: CRP kompleksi akut faz yanıtı olarak kompleman sistemini klasik yol ile aktive eder (20, 26). Antikorlardan farklı olarak alternan yolu inhibe eder. Eğer ligand, hücre yüzeyindeyse hücrenin erimesine neden olur.

Makrofajlar ile: CRP, fagositik hücrelerin yapışmasını ve hedef maddelerin sindirilmesini kolaylaştırır. Yapılan deneysel çalışmalarda, opsonize antikor yokluğunda CRP'nin belirli bakterilerin komplemana bağımlı fagositozunu başlatabileceği görülmüştür.

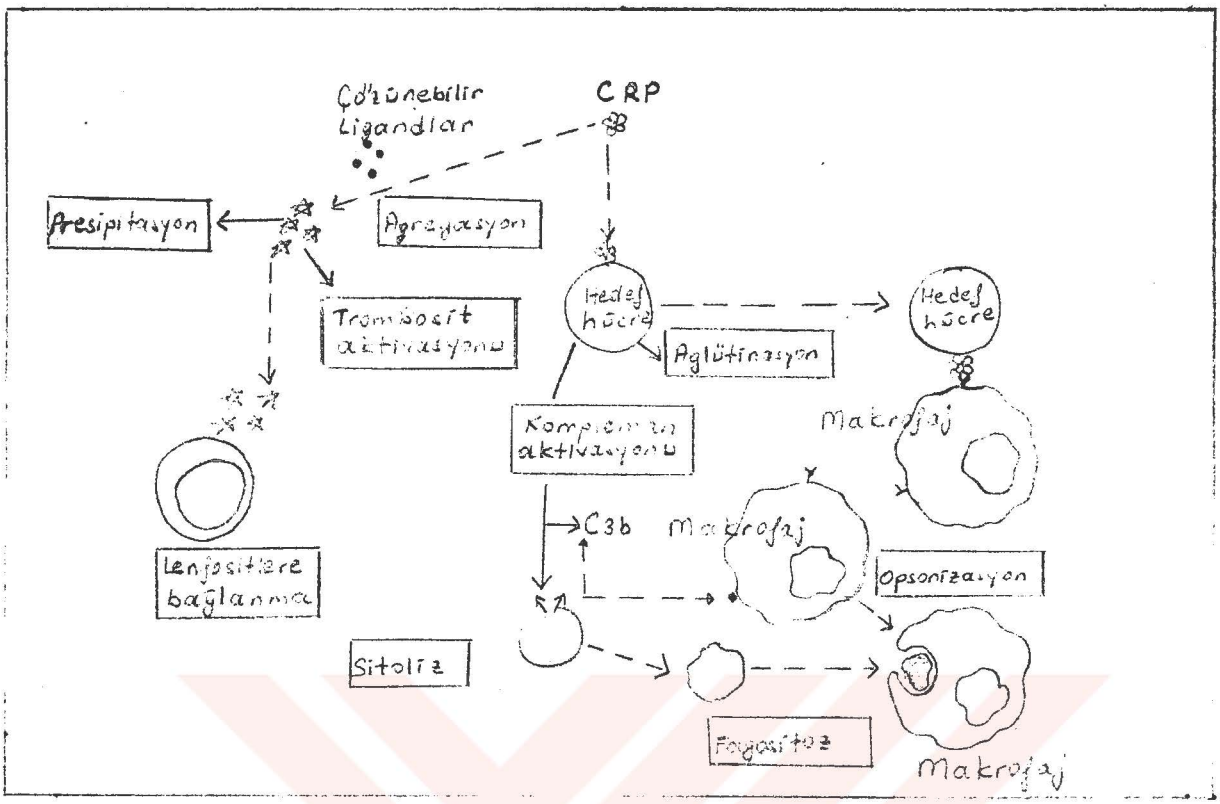
Periferik kan lenfositleri ile: CRP, Ca^{++} ve fosfokolin içeren maddeler varlığında bazı lenfositlere ve monositlere bağlanır. CRP kompleksinin, IgE ve Fc reseptörleri taşıyan büyük granüllü doğal öldürücü hücreleri bağladığı düşünülmektedir. Bunlar, tümör hücrelerine ve enfekte hücrelere karşı oluşan antikorlara bağımlı ya da bağımsız hücresel sitotoksik reaksiyonlar oluşturabilmektedir. CRP'nin varlığı ile doğal öldürücü hücrelerin aktivitelerinin arttığı söylenmektedir.

Trombositler ile: CRP doğrudan trombosit fonksiyonlarını etkilemez. Trombosit agregasyonunu ve degranülasyonunu başlatır.

CRP insanlarda deri reaksiyonlarını yaratabilmektedir (7)

Sonuç olarak, CRP'nin esas rolünün zedelenmiş dokulardan salınan ve toksik potansiyeli olan maddeleri tanımak, onları bağlayarak zararsız hale getirmek olduğu belirtilmektedir (2, 5, 7). Antikorlar gibi CRP de fagositoz, trombosit salgı reaksiyonları, kompleman aktivasyonu gibi olaylarla toksik maddelerin temizlenmesini kolaylaştırır.

CRP'nin biolojik davranış yolları şekil 1'de özetlenmiştir (2).



Şekil_1. CRP'nin biolojik davranış yolları.

CRP'nin klinik uygulamadaki yeri: CRP düzeyinin duyarlı yöntemlerle ölçülmeye başlanmasından sonra klinikteki yeri daha iyi anlaşılmıştır (7).

Yenidoğan bebeklerde CRP: Lindmark 1972'de immünodifüzyon tekniği ile kantitatif olarak kordon kanında CRP'yi göstermiştir. Bilinen ve şüpheli enfeksiyonu olan 266 bebeği kapsayan ve kapiller presipitin yöntemi ile yapılan bu çalışmada perinatal dönemde %78.1, 1 hafta - 1 ay arasında %68 oranında CRP pozitif bulunmuştur. Özellikle sepsis, menenjit, osteomiyelit gibi ağır seyreden enfeksiyonlarda CRP düzeyinin yüksek olduğu ve solunum yolu, USE'larında CRP düzeyinin hastalığın şiddeti ile uygunluk gösterdiği saptanmıştır (2, 7, 20).

Üriner sistem hastalıklarında CRP: Nefrotik sendrom, akut glomerulonefrit gibi böbrek hastalıklarında CRP düzeyi yükselmez. Piyelonefritte, doku hasarı, enflamasyon olduğundan CRP konsantrasyonunun artması, sistitte ise bunlar söz konusu olmadığından değişmemesi beklenir. Bu düşünceye dayanarak çalışmamızda serum CRP konsantrasyonunun USE'nun lokalizasyonunu belirlemedeki yerini araştırdık. Son yıllarda, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda rejeksiyon riskini belirlemede serum CRP konsantrasyonu bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Enfeksiyon yoksa, böbrek fonksiyonlarında değişiklik olmadan önce CRP düzeyinin yükselmesi rejeksiyonun habercisi olarak kabul edilmektedir (5, 7).

Nörolojik bozukluklarda CRP: Hidrosefali nedeniyle shunt ameliyatı geçiren çocukların izlenmesinde CRP yararlıdır. Normalde post operatif dönemde CRP düzeyi yükselir, 6-10 gün sonra normale döner. Bu süreden sonra serum CRP konsantrasyonu yüksek kalırsa enfeksiyon düşünülür (5, 7, 21).

Yapılan çalışmalar, bakteriyel ve viral menenjitlerin ayrımında, beyin-omurilik sıvısındaki CRP konsantrasyonunun diğer parametrelerden (lökosit, glükoz, protein) daha hassas olduğunu göstermiştir. Bakteriyel menenjitte beyin-omurilik sıvısında CRP artışı, serumdaki CRP artışı ve kan-beyin barrierinin bozulması ile bağıntı göstermektedir. Menenjit düşünülen çocuklarda ve bebeklerde beyin-omurilik sıvısında CRP düzeyine bakılması önerilmektedir (7, 21). Akciğer hastalıklarında ve allerjik bozukluklarında CRP: Özellikle akut sinüzit, akut otitis media, streptokoksik farenjitte CRP

düzeyi artar. Akciğer tüberkülozunun akut devresinde yükselir, tedaviye yanıt alındıkça radyolojik düzelme ile birlikte düşer. Allerjik rinitte, anjionörotik ödemde CRP düzeyi değişmez, ürtikerde lezyonların genişliği fazla ise düzey yükselir. Akut bronşitte CRP konsantrasyonu artar, allerjik bronşitte enfeksiyon olmadıkça artmaz (7).

Akut ateşli romatizmada CRP: Karditli olgularda serum CRP düzeyi artar, Sydenham koresi, eritema manginatum, subkütan nodül olduğu durumlarda değişmez (7).

Romatizmal hastalıklarda CRP: Jüvenil romatoid artritte ve ankilozan spondilitte CRP konsantrasyonu artar (7).

Sindirim sistemi hastalıklarında CRP: Pankreatit, karın içi apse, peritonit gibi akut karın hastalıklarında ve Crohn hastalığında CRP konsantrasyonu artar (7, 22).

Kan hastalıklarında CRP: Anemide CRP düzeyi değişmez. Schönlein-Henoch hastalığında artrit olduğunda serum CRP konsantrasyonu yükselir, nefrit ve purpura olduğunda değişiklik olmaz. Orak hücreli anemide enfeksiyonun varlığına karşın eritrosit sedimentasyon hızı düşükse CRP düzeyi tanıda yardımcı olur (7, 25).

Travma ve post-operatif izlemede CRP: CRP yanıtı cerrahi ve diğer travmalardan sonra travmanın büyüklüğü ve şiddeti ile orantılı olarak artar. Komplikasyonsuz bir cerrahi girişimden sonra CRP düzeyi 4-8 saatte yükselir, 48-72 saatte maksimum değerine ulaşır, 5-7 günde normale döner (7).

İdrarda Beta$_2$ mikroglobulin atılımı: β_2MG moleküler ağırlığı 11800 dalton olan küçük bir proteindir (28, 34).

Çekirdekli birçok hücre tarafından yapılır, bu hücrelerin yüzeyinde bulunur, immunglobülinlerle ve hücre yüzeyi histokompatibilite antijenleri ile sıkı ilişkisi vardır. Seruma ve diğer vücut sıvılarına salgılanır. Yapım hızı, serum konsantrasyonu belirlidir. Ortalama serum konsantrasyonu 1.8 mg/l dir (28, 30). Diürnal değişiklikler ve cinsler arasında farklılık göstermez (39). Kreatinin gibi kolayca glomerül membranından geçer, kreatininden farklı olarak proksimal tübülüs hücreleri tarafından hemen hemen tamamen geri emilir ve metabolize edilir (28). Plazma B_2MG'i ve glomerüler filtrasyon arasında ters orantı vardır (28). Normal kişilerde β_2MG'in glomerüler filtrasyonu yaklaşık 340 mgr/gün'dür. Günlük en fazla atılımı 370 µg'dır. Bu, filtre olan değerin %0.1'idir (28, 30). 24 saatlik idrarda β_2MG atılımı serum β_2MG konsantrasyonu ile orantılı değildir (28). Tübüler bozuklukların söz konusu olduğu durumlarda (örneğin Balkan nefropatisi, kronik kadmiyum zehirlenmesi, şok) günlük β_2MG atılımı artar. Üst ÜSE'larında tübüler hasar olduğundan günlük β_2MG atılımının artması beklenir.

Bu çalışmada, β_2MG'in idrarla günlük atılım düzeyinden üst ve alt ÜSE'larının ayrımında yararlanılıp yararlanılamayacağı tartışılacaktır.

Radyolojik yöntemler: Üst ve alt ÜSE'larını ayırmada kullanılan en eski yöntemlerdendir. Bunlardan bazıları [basit ya da radyoizotopik sistoüretrografi (VCUG)] dolaylı bilgi verir (30).

IVP'nin degeri küçümsenmemelidir. Akut nonobstrüktif piyelonefritli hastaların %30'unda bulgular normal olabilir. Kontrast maddenin düşük konsantrasyonu, kalislerin gecikerek gözükmesi, kalislerin dilatasyonu ve distorsiyonu, üreterlerin dilatasyonu, böbreklerin genişlemesi birçok hastada görülebilir. Taş ya da obstrüksiyon varsa bunlar da üst USE'nu düşündürür. Birkaç gün ara ile çekilen filmlerin karşılaştırılması yeni degişiklikleri göstermede yardımcıdır (19, 30). Ultasonografi (US) non invazif bir tekniktir (19). Retroperitoneal ve abdominal yapılar hakkında bilgi verir. Böbrek dokusunun ekojenitesinin derecesi, kortikomeduller ayrımın belirginligi, diffüz parenkimal harabiyet gösterilebilir. Hidroüreter, hidronefroz, üreterosel, mesane dilatasyonu, trabekülasyonu, taşlar ve diger belirgin bozukluklar tanımlanabilir (19).

Technetium dimercaptosuccinate ile sintigrafi (DMSA) ya da Technetium glucoheptonate kullanılan radyo izotopik yöntemler akut ve kronik piyelonefritleri göstermede degerlidir (7, 19, 27, 30). DMSA Amerika Birleşik Devletleri'nde ve İngiltere'de 1974'den beri kullanılmaktadır. Hastaya 74 µCuri radyonüklid IV yolla verilir. DMS plazmada proteine baglanır, böbrek tarafından tutulur, proksimal tübülüsler tarafından reabsorbe edilir, sülfidril grubuna baglanır. Sadece %10'u idrarla atılır. Sag anteryör ve oblik filmler 1 ve 4 saat sonra alınır. Allerjik reaksiyon görülmez (8, 19). Yenidoganlarda bile iyi sonuç alınır (8, 19). böbregin aldıgı radyasyon dozu 1 rad, mesanenin aldıgı 0.1 rad.'dır

(IVP'den daha az). Akut enfeksiyon esnasında parenkimal işlev bozukluğu görülebilir. Fokal skarlar, DMS uptake'ı yapılamadığından, boşluk gibi görülürler (8, 19). Yöntem kronik hasarı göstermede %96 duyarlı, %98 özgündür. Tomografide duyarlık %86, özgünlük %92'dir (30). DMSA'nın diğer bir üstünlüğü de erken devrede değişikliklerin görülebilmesidir. IVP'de bunlar ancak birkaç ay sonra saptanabilir. Kronik taşsız piyolonefritin 5 yaşından küçük çocuklarda oluşan ve ömür boyu kalan bulguları, yerel kalis genişlemesi ve korteks incelmesidir (30).

Son yıllarda araştırıcılar bilgisayarla I^{131} Hippüran scan'ini birlikte kullanarak ve böbreğin kan akımını ölçerek böbrek fonksiyonları hakkında bilgi edinmeye çalışmaktadırlar. Japonya'da yapılan bir çalışmada, bir araştırıcı, glomeruler filtrasyon hızını, idrar özgül ağırlığını ve konsantrasyonunu, fenolsulfaftalein salgılanmasını, kan üre azotunu Hippüran ürogramında birçok regresyon eğrileri ile saptamayı başarmıştır. Bu çalışma normal, obstrüktif ve non-obstrüktif böbreği olan 132 çocuğu kapsamaktadır. Böyle bir çalışma büyük ilgi ile izlenmektedir. Böbrek fonksiyonlarının belirlenmesinde ve böbrek enfeksiyonlarının erken devrede tanınmasında yardımcı olacağı düşünülmektedir (30).

Tedavi: Akut USE'larında antibiograma uygun verilen antibiotik tedavisinin 7-10 günde etkili olması beklenir. Tek doz ya da 1-3 günlük tedavi küçük çocuklar için uygun değildir. Kısa süreli tedavi basit alt USE'larında ve büyük çocuklarda denenebilir (6).

İlk tedavide sulfasoxazole (60-100 mg/kg/gün), Co-trimoxazole (5-7 mg/kg/gün trimetoprim), Amoxicillin (30-50 mg/kg/gün) seçilebilir. Nitrofürantoinin (5-7 mg/kg/gün), Nalidixic acit'in (30-50 mg/kg/gün) ve 1. jenerasyon sefalosporinlerin ilk atakta seçilmesi maliyetleri ve yan etkileri açısından uygun değildir. Yenidoğanlarda, ciddi semptomları olan ve piyelonefrit düşünülen büyük çocuklarda parenteral aminoglikozid kullanılabilir. Böbrek fonksiyonları bozuksa serum ilaç düzeyine ve kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır (3, 6, 14, 15).

Semptomatik USE'larının antibiotige cevabı genellikle çabuktur. 24-48 saatte idrar steril olur. Diğer semptomlar daha yavaş iyileşir. Ateş ve piyüri birkaç gün devam edebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı bir hafta ya da daha fazla yüksek kalabilir (6).

Altı ayda ikiden fazla, bir yılda üçten fazla enfeksiyon geçiriliyorsa sık tekrarlayan USE söz konusudur (5). Bu durumda antibiotik ile profilaksiye gerek vardır. Profilaksiye hasta en az 6 ayı enfeksiyonsuz geçirene kadar devam edilir. VUR'u olan çocuklarda da piyelonefrit olasılığını azaltmak için profilaksi gerekir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar Trimetroprim-sulfametoxazole (2 mg/kg/gün trimetoprim), Nitroferantoin (1-2 mg/kg/gün)'dir. İlaç yatarken tek doz olarak verilir (6, 14, 15).

MATERYEL VE METOD

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'nda ocak-şubat 1990 aylarında yürütüldü. Çalışma programına başvuru nedeni sadece USE olan (USE dışında hiçbir sorunu olmayan ve böbrek fonksiyonları normal olan) 0-15 yaş arasında 25 çocuk rastgele alındı. 10 çocuktan oluşan kontrol grubu sağlam çocuklar arasından yine rastgele seçildi.

İdrar kültüründe 10^5/ml'den fazla koloni sayılan hastaların üst USE'ları olduğununa şu kriterlere göre karar verildi :

1- Ateş >38.5°C, bel ağrısı, karın ağrısı, kostovertebral bölgede duyarlık, küçük çocuklarda sepsis bulgularının olması (4, 9, 40).

2- ESH >13 mm/saat olması (1, 3, 4).

3- Sintigrafide enfeksiyon bulgularının olması (30).

İdrar kültüründe 10^5/ml'den fazla koloni sayılan hastaların alt USE'ları olduğuna şu kriterlere göre karar verildi:

1- Ateş ≤38.5°C, sık idrara çıkma şikayeti, dizüri, suprapubik ağrı olması (4, 9, 40).

2- ESH ≤13mm/saat olması (1, 3, 4).

3- Sintigrafide enfeksiyon bulgularının olmaması.

Üst ÜSE olan hastaların tedavi öncesi belirti ve bulguları ve laboratuvar bulguları tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların 11'i kız, 4'ü erkek idi. Yaşları 2 ile 10 yıl arasında değişiyordu. Yaş ortalaması 7.17 ± 0.69 yıl idi.

Enfeksiyon esnasında çekilen sintigrafilerin 93.3'ünde enfeksiyon bulgusu saptandı. Sintigrafisi normal olan tek hasta (n=12) akut pyelonefritin tüm belirti ve bulgularını belirgin olarak gösteren 9 yaşında bir kız çocuktu.

Üst ÜSE olan hastaların tedavi sonrası bulguları tablo 3'te verilmiştir.

Hastaların hepsinin fizik muayene bulguları tedavi sonrasında normale döndü. Sadece 1 çocuk (n=11) bel ağrısının olduğunu söyledi. Bu çocukta da kostovertebral bölgede hassasiyet saptanmadı. Bütün hastaların idrar bulguları normal, kültürleri sterildi.

Alt ÜSE olan hastaların tedavi öncesi klinik bulgu ve belirtileri, laboratuvar bulguları tablo 4'de gösterilmiştir.

Hastaların 1'i kız, 9'u erkekti. Yaşları 3 ay ile 5 $^{2}/_{12}$ yıl arasında değişiyordu. Yaş ortalaması 2 ± 0.49 yıl idi.

Tablo 2 : Ust USE olan hastalar. Tedavi öncesi.

	Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Cins	K	K	K	E	K	E	E	E	K	K	K	K	K	K	K
	Yaş (yıl)	3 $^{3}/_{12}$	9	6 $^{6}/_{12}$	10	7 $^{6}/_{12}$	2	3	9	9	9	10	9	8 $^{3}/_{12}$	7	5
Klinik belirti ve bulgular	ateş>38.5°C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	bel ağrısı	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-
	karın ağrısı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
	suprapubik ağrı	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
	dizüri	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
	pollakiüri	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	huzursuzluk	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-
	kusma	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
Kan b	lökosit sayısı n/mm³	16000	14600	12000	11600	9000	11600	12000	11300	11000	11000	9800	12000	8300	11000	12000
İdrar bulguları	protein	-	±	±	-	-	-	±	±	±	±	-	+	-	±	-
	eritrosit	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
	lökosit	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	bakteri	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	dansite	1010	1010	1020	1015	1020	1015	1020	1013	1020	1020	1015	1015	1020	1010	1015
	kültür mo>10^5/ml	E.* Coli	E. Coli	Prot# mira.	E. Coli	E. Coli	E. Coli	Prot. mira.	N.F.@ gr(-)	E. Coli	E. Coli	E. Coli	E. Coli	E. Coli	E. Coli	E. Coli
Radyolojik bulgular	sintigrafi	An	An	An	An	An	An	An	An	An	An	An	N	An	An	An
	US	An	-	N	-	-	An	-	N	N	-	-	-	N	-	-
	IVP	-	-	N	-	An	-	-	An	N	N	N	-	N	-	N
	VCUG	An	-	N	-	N	-	-	N	N	N	N	-	N	N	N

* E.Coli : Eschericia coli
@ N.F : Non fermentatif gr(-) bakteri
# Prot. mira. : Proteus mirabilis

Tablo 3 : Ust USE olan hastalar. Tedavi sonrası.

	Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Cins	K	K	K	E	K	E	E	E	K	K	K	K	K	K	K
	Yaş (yıl)	3 3/12	9	6 6/12	10	7 6/12	2	3	9	9	9	10	9	8 3/12	7	5
Klinik belirti ve bulgular	ateş>38.5°C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	bel ağrısı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	karın ağrısı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	suprapubik ağrı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	dizüri	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	pollakiüri	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	huzursuzluk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	kusma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kan b	lökosit sayısı n/mm³	9000	8000	7600	8300	6400	8200	6000	8000	7700	8800	8000	7800	7800	6800	6600
İdrar bulguları	protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	eritrosit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	lökosit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	bakteri	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	dansite	1025	1020	1020	1025	1027	1015	1020	1026	1025	1022	1025	1020	1025	1025	1026
	kültür MO>10^5/ml	*Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.	Ster.

* Ster. : Steril

Tablo 4 : Alt USE olan hastalar. Tedavi öncesi.

	Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Cins	E	E	K	E	E	E	E	E	E	E
	Yaş (yıl)	1 6/12	5 2/12	2 6/12	1 8/12	3 8/12	1 3/12	1 2/12	1 8/12	0 6/12	0 3/12
Klinik belirti ve bulgular	ateş>38.5°C	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+
	bel ağrısı	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	karın ağrısı	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+
	suprapubik ağrı	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	dizüri	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+
	pollakiüri	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+
	huzursuzluk	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+
	kusma	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Kan b	lökosit sayısı n/mm³	9000	9800	8000	9200	8900	9000	11000	8800	11100	9600
İdrar bulguları	protein	-	-	+	±	-	-	-	-	-	-
	eritrosit	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	lökosit	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
	bakteri	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	dansite	1020	1025	1025	1030	1030	1015	1030	1025	1015	1010
	kültür MO>10⁵/ml	Proteus mirabilis	Klebsie. oxytoca	E. Coli	E. Coli	Proteus mirabilis	Proteus Vulgaris	E. Coli	Proteus mirabilis	E. Coli	Pl.Koa - Staf.*
Radyolojik bulgular	sintigrafi	N	N	N	N	N	An**	N	N	N	N
	US	-	An	-	-	-	-	-	N	-	-
	IVP	N	N	-	-	-	N	N	N	-	-
	VCUG	N	N	-	-	-	N	N	N	-	-

* plazma koagülaz (-) Stafilokoklar
** Eski enfeksiyon sekeli

Alt USE grubu hastlardan 9'unun enfeksiyon sırasında çekilen sintigrafileri normaldi. Yenidoğan devresinde sepsis ve piyelonefrit geçirdiği bilinen bir hastanın (n=6) sintigrafisinde, sol böbrek üst polündeki düzensizlik, geçirilmiş eski enfeksiyona bağlı sikatris dokusu olarak değerlendirildi. Bu hastanın genel durumu çok iyi, VCUG'ı normaldi.

VCUG ve IVP yapılan 5 hastanın hepsinin radyolojik bulguları normal olarak değerlendirildi.

US yapılan 2 hastadan birinde (n=2) sol pelvikalisial sistemde deformite düşünüldü. Bu hastanın da IVP ve VCUG'i normaldi.

Tedavi sonrasında hastaların muayene bulguları tamamen normal olarak değerlendirildi. Hepsinin idrar incelemeleri normal, kültürleri sterildi. Normal sınırlarda olan laboratuvar bulguları tekrarlanmadı.

Kontrol grubunu oluşturan sağlam çocukların 5'i kız, 5'i erkekti. Yaş dağılımı 3 $^{8}/_{12}$ ile 15 yıl arasında değişen bu grupta ortalama yaş 7.5 ± 1 yıl idi. Hepsinin fizik muayene ve laboratuvar bulguları normal sınırlardaydı.

Hastaların tümünün tam fizik muayenesi yapıldı, ateşleri ölçüldü, bel, karın ağrısı, suprapübik ağrı, dizüri, pollakiüri, huzursuzluk, kusma şikayetlerinin olup olmadığı ailelerine ve yaşları uygunsa kendilerine soruldu.

Kan incelemelerinden lökosit sayısı otomatik sayıcı ile saptandı. Lökosit sayısının 4300-10800mm^{3} arasında olması normal kabul edildi (1). Eritrosit sedimentasyon hızı Wintrop yöntemi ile saptandı, 0-13 mm/saat arasındaki değerler normal

kabul edildi (1, 3). Serumda kantitatif CRP düzeyi türbidimetrik yöntemle ölçüldü (23, 35). OVHT 03 Behring Turbitimer ve ekleri, reagent olarak OUSN 35 Turbiguant CRP, kontrol serumu olarak OUKU 03 NCRP Control Serum (human) kullanıldı. Bu sistem kinetik türbidimetri* prensibine dayanmaktadır (35).

Ölçüm için taze ya da dondurulmuş serum kullanılabilir. Bu çalışmada, hepsine birden bakıldığı için dondurulmuş serum kullanıldı. Tüm serumlar +18 ile +32 °C arasında aynı ısı derecesine getirildi. 50 µl hasta serumu 500 µl reagent ile özel küvet içinde reaksiyona sokuldu. Küvet alete yerleştirildikten sonra otomatik olarak 30 saniyede gerçekleştirilen ölçüm, aletin vericisinden okundu.

Hastaların idrarları protein, eritrosit, lökosit, dansite, bakteri açısından Urostix'le ve 1500 devirde 2-3 dakika santrifüj ettikten sonra mikroskopun 40'lık objektifi ile incelendi (37). İdrar kültürleri İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobioloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. İdrar örneği küçük çocuklardan, perine temizliğinden sonra yapıştırılan steril torba ile alındı (5, 14). Mesane kontrolü olan çocuklardan ise temizlik sonrası orta idrar steril tüpe alındı (5,

---

*İnsan serumunda bulunan proteinler immünokimyasal bir reaksiyon sonucu özgün antikorlarla kompleksler yaparlar. Solüsyonların karışımından sonra oluşan türbidite (bulanıklık) fotometrik olarak ölçülür. Örnekte bulunan protein konsantrasyonunun kantitatif değeri reaksiyonun maksimal hızının türbidimetrik ölçümü ile bulunur (peak rate metodu).

Çökeleğin oluşumunun maksimal hızının (Vmax) ve aynı zamanda bu Vmax için geçen sürenin ölçümü Heidelberger eğrisinin iki eğimi üstünde ölçüm yapılabilmesini sağlar. Reaksiyonun her iki parametresi, referans maddesi ile elde edilen değerlerle karşılaştırılarak kontrol edilir.

14). Mililitresinde 10^5 ya da daha fazla koloni sayılan idrarlarda gerçek üreme olduğu kabul edildi (5, 14). İdrarda β_2MG İstanbul Tıp Fakültesi Biofizik Anabilim Dalı laboratuvarında RIA yötemi* ile ölçüldü (27, 28).

Bu amaçla 24 saatlik idrar toplandı, toplama işlemine başlanmadan ve işlem süresince hastalara 3-4 gr/gün karbonat içirildi. İdrar pH'larının 6'dan yüksek olmasına dikkat edildi. 6'dan düşük pH'larda β_2MG kısa sürede bozulur (27, 28).

Hastaların tümüne enfeksiyonu gösteren en duyarlı radyolojik yöntem olan sintigrafi (DMSA) yaptırıldı (30). Bir kısmına ayrıca US yaptırıldı, daha önce yapılmış olan VCUG, IVP'leri incelendi.

Hastaların hepsi 1.günde fizik muayene, kan ve idrar bulguları açısından değerlendirildi. Tüm hastalara 10 günlük uygun antibiotik tedavisi verildi. Tedavinin 3.gününde ve tedavi bitiminden sonra 3.günde (13.gün) fizik muayene ve idrar bulguları tekrar değerlendirildi. Patolojik kan değerleri 13.günde kontrol edildi.

Üst ÜSE, alt ÜSE olan tüm hastaların ve sağlam çocukların 1. günde serumlarında türbidimetrik yöntemle kantitatif CRP düzeyi, 24 saatlik idrarlarında RIA ile β_2MG düzeyi ölçüldü. Üst ÜSE olan hastaların tedavi sonrasında da (13. günde) serum CRP ve idrar β_2MG değerleri kontrol edildi. Üst ÜSE, alt ÜSE olan çocuklar ve kontrol grubu birbirleri

---

*RIA yönteminin prensibi şöyledir: İdrar örneği β_2MG tracer'i ve antiserum ile enkübe edilir. Serbest ve bağlı olan fazlar anti-tavşan antikorları ile ayrılır, magnetik partiküllere bağlanır. Magnetik alanda ayırma işleminden sonra bağlanmış olan çökelek, radyoaktivitesi sayılarak, ölçülür.

ile serum CRP değerleri ve 24 saatlik idrar β_2MG değerleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Kalitatif değerleri karşılaştırmak için Khi-kare (X^2) testi (gerektiğinde Fisher testi), kantitatif değerleri karşılaştırmak için t-student testi kullanıldı (18). p değerinin ≤ 0.05 olması anlamlı kabul edildi (18).

BULGULAR

Üst ÜSE olan hastaların Serum CRP konsantrasyonları tedavi öncesinde 17 µg/ml ya da bu değerin üstünde bulunmuştur. Tedavi sonrasında bütün hastaların CRP konsantrasyonları 10 µg/ml'nin altına, 12 olgununki ise 5 µ/ml'nin altına düşmüştür (tablo 5).

Tablo_5_: Üst ÜSE olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum CRP değerleri.

Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Tedavi öncesi CRP µg/ml	93	67	22	48	23	26	19	51	46	34	20	17	30	18	25
Tedavi sonrası CRP µg/ml	9	5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	7	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Üst ÜSE olan çocukların tedavi öncesi ve sonrası serum CRP konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (tablo 6).

Tablo_6_: Üst ÜSE olan çocukların tedavi öncesi ve sonrası CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

CRP µg/ml	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
0-5	-	13
6-10	-	2
11-19	3	-
20 ve üstü	12	-

X^2 testi kullanılmıştır

$p \leq 0.05$

Alt USE olan bütün hastaların tedavi öncesi serum CRP konsantrasyonları 7 µg/ml ya da altında, 7 olgununki ise 5 µg/ml'nin altında bulunmuştur (tablo 7).

Tablo_7_: Alt USE olan hastaların tedavi öncesi serum CRP değerleri.

Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tedavi öncesi CRP µg/ml	7	<5	5	5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Ust USE olan çocukların tedavi öncesi serum CRP konsantrasyonları alt USE olan çocukların değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (tablo 8).

Tablo_8_: Ust ve alt USE olan hastaların tedavi öncesi CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

CRP µg/ml	Ust USE Tedavi öncesi	Alt USE Tedavi öncesi
0-5	-	9
6-10	-	1
11-19	3	-
20 ve üstü	12	-

X^2 testi kullanılmıştır

$p \leq 0.05$

Kontrol grubunu oluşturan sağlam çocukların serum CRP konsantrasyonları 5 µg/ml'nin altında bulunmuştur (tablo 9).

Tablo_9_: Kontrol grubunun serum CRP değerleri.

Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CRP µg/ml	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Ust USE olan çocukların tedavi öncesi serum CRP konsantrasyonları kontrol grubunun değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (tablo 10).

Tablo_10_: Ust USE olan hastaların tedavi öncesi ve kontrol grubunun CRP konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırması.

CRP µg/ml	Ust USE Tedavi öncesi	Kontrol
0-5	-	10
11-19	3	-
20 ve üstü	12	-

X^2 testi kullanılmıştır

$p \leq 0.05$

Ust USE olan çocukların tedavi sonrası serum CRP konsantrasyonları ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 11).

Tablo_11_: Ust USE olan çocukların tedavi sonrası ve kontrol grubunun serum CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

CRP µg/ml	Ust USE Tedavi sonrası	Kontrol
0-5	13	10
6-10	2	-

X^2 testi kullanılmıştır

p anlamlı değildir

Alt USE olan çocukların tedavi öncesi serum CRP konsantrasyonları ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 12).

Tablo_12_: Alt USE olan çocukların tedavi öncesi ve kontrol grubunun serum CRP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması

CRP µg/ml	Alt USE Tedavi öncesi	Kontrol
0-5	9	10
6-10	1	-

Fisher's exact test kullanılmıştır

p anlamlı değildir

Üst USE olan hastaların tümünün tedavi öncesi ESH'ları yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında hepsinin ESH'ları azalmış, ancak 5 çocuğun değeri normalin üstünde kalmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası ESH'ları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$, tablo 13).

Tablo_13_: Üst USE olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası ESH'ları.

Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ortalama
Tedavi öncesi ESH mm/st	84	97	16	77	26	20	22	26	20	19	21	22	25	23	16	34 ± 7
Tedavi sonrası ESH mm/st	21	20	10	18	10	12	12	16	9	13	10	4	12	14	10	13 ± 1

Alt USE olan hastaların ve kontrol grubunun ESH'ları normal sınırlarda bulunmuştur.

Üst USE olan bütün hastaların tedavi öncesinde 24 saatlik idrarda β_2MG düzeyleri 384 µg ya da bu değerin üstünde bulunmuştur. Tedavi sonrasında günlük β_2MG atılımı 330 µg ya da altında bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik idrarda β_2MG değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$, tablo 14).

Tablo_14_: Üst USE olan çocukların tedavi öncesi ve sonrası günlük β_2MG atılımları.

Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ortalama
Tedavi öncesi β_2MG µg/24st	1200	3600	630	4160	384	4200	960	1632	1388	2430	1440	660	2100	1200	1012	1815 ± 325
Tedavi sonrası β_2MG µg/24st	50	9	12	10	8	3	8	128	6	13	120	330	102	24	102	62 ± 23

Alt USE olan hastaların tedavi öncesi 24 saatlik idrardaki β_2MG atılımları 255 µg ya da bu değerin altında bulunmuştur (tablo 15).

Tablo_15_: Alt USE olan çocukların tedavi öncesi günlük β_2MG atılımları.

Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ortalama
Tedavi öncesi β_2MG µg/24st	104	18	3	7	3	2	224	4	176	255	80 ± 32

Tedavi öncesinde üst USE olan çocukların günlük β_2MG atılımları alt USE olan çocukların değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak yüksektir ($p \leq 0.05$).

Kontrol grubunu oluşturan çocukların 24 saatlik idrarda β_2MG atılımları 320 µg ya da bu değerin altında bulunmuştur (tablo 16).

Tablo_16_: Kontrol grubunun günlük β_2MG atılımı.

Olgu no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ortalama
β_2MG µg/24st	13	228	320	19	5	3	76	8	54	226	95 ± 37

Ust USE olan çocukların tedavi öncesinde günlük β_2MG atılımları kontrol grubunun değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak yüksektir ($p \leq 0.05$). Tedavi sonrasında ise bu iki grubun günlük β_2MG atılımları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Alt USE olan çocukların tedavi öncesi 24 saatlik idrarda β_2MG düzeyleri ile kontrol grubunun düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Ust ve alt USE'larını ayırmada çok başarılı olarak degerlendirilebilecek yöntemin %100 duyarlı ve %100 özgün olması gerekir (30). Bu çalışmada serum CRP ve idrar β_2MG düzeylerinin ayırıcı tanıdaki önemleri incelendi.

Jodal, Lindberg, Lincoln (10) 1975'de serum CRP konsantrasyonunu da içeren bir dizi laboratuvar yöntemi kullanılarak semptomatik USE olan hastalarda yaptıkları çalışmada klinik piyelonefriti olan çocuklarda serum CRP konsantrasyonunun yüksek oldugunu belirtmişlerdir. Klinik sistiti olan 10 çocuktan birinde serum CRP konsantrasyonu 9 µg/ml, digerlerinde daha düşük bulunmuştur. Araştırmacılar yüksek serum CRP düzeyininin de yüksek ESH gibi, böbrege özgün olmadıgını başka agır bakteriyel enfeksiyonlarda da yükseldigini, bununla birlikte serum CRP konsantrasyonunun piyelonefriti sistitten ayırmada önemli bir laboratuvar bulgu olabilecegini belirtmişlerdir.

Wientzen ve arkadaşları (40) 1978 yılında 5-17 yaşlar arasındaki kız çocuklarını kapsayan çalışmalarında USE'nun lokalizasyonunu belirlemede CRP testinin önemini incelemişler ve bütün sistitli hastalarda serum CRP konsantrasyonunu 9 µg/ml'nin altında bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak CRP testini çocuklarda semptomatik USE'larının yerini belirlemede basit, non invazif bir yöntem olarak önermişlerdir.

Fasth ve arkadaşları (5) 1986'da 337 olguyu kapsayan çalışmalarında serum CRP düzeyinin çeşitli bakteriyel enfeksiyonlarda arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada bütün sistitli çocukların CRP düzeyleri 20 µg/ml'nin, %90'ınınki 10 µg/ml'nin altında, bütün piyelonefritli hastaların düzeyleri ise 20 µg/ml'nin üstünde bulunmuştur.

Topaloğlu ve arkadaşlarının (36) 1989'da yayınladıkları semptomatik USE olan 27 olguyu kapsayan çalışmalarında alt USE olduğu düşünülen hastaların tümünde serum CRP konsantrasyonunun 25 µg/ml'nin altında, üst USE olanlarda ise bu değerin üstünde olduğu belirtilmektedir.

Bizim çalışma grubumuzu semptomatik USE olan çocuklar oluşturmuştur. Klinik belirti ve bulgulara ve başta sintigrafi olmak üzere diğer yardımcı laboratuvar yöntemlerine göre piyelonefrit olduğunu saptadığımız hastaların tümünde serum CRP konsantrasyonu 17 µg/ml ya da üstünde, sistit olduğunu düşündüğümüz hastalarda ise 7 µg/ml ya da bu değerin altında bulunmuştur. Üst ve alt USE'larında CRP konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Bu sonuçlar Jodal (10), Wientzen (40), Fasth (5)'in sonuçları ile uyum göstermektedir.

Kaynaklardaki bugularsa paralel olarak serum CRP düzeyinin 10 µg/ml'nin altında olması sistitin, 20 µg/ml'nin üstünde olması piyelonefritin göstergesi olduğu sonucuna varılabilir.

Serum CRP konsantrasyonunun uygun tedavi sonucu normale dönme hızı ESH ile karşılaştırılınca anlamlı olarak farklı

bulunur. Enfeksiyon etkeninin ortadan kalkması ile CRP konsantrasyonunun düşmeye başlamasının 4, normale dönemesinin 8, ESH'nın normale dönmesinin 24 gün aldığı bildirilmektedir (20).

Çalışmamızda bütün hastaların başlangıçta ESH'ları ve CRP konsantrasyonları normalin üstündeydi. Tedavi sonrasında 3 hastanın CRP degeri 5-10 µg/ml arasında, digerlerininki 5 µg/ml'nin altında olmasına karşın 5 hastanın ESH azalmış, henüz normale dönmemişti.

Bu bulgular, 1976'da Jodal ve arkadaşlarının (11) belirttikleri gibi, serum CRP konsantrasyonunun sadece USE'nun lokalizasyonunda degil, tedaviye alınan yanıtın kontrolünde de kullanılabileceği savını desteklemektedir.

Alt ve üst USE'larının ayrımında degerini araştırdığımız ikinci yöntem olan idrarda β_2MG atılımı Schardijn ve arkadaşlarının (28) 1979'da yayınladıkları bir çalışmada incelenmiştir. Araştırmacılar üst USE tanısı konulan hastaların 24 saatlik idrarlarında β_2MG atılımının belirgin olarak arttığını (β_2MG $\geq$ 624 µg/gün), oysa alt USE olan hastalarda normal oldugunu (β_2MG $\leq$ 325 µg/gün) belirtmişlerdir. Ayrıca üst USE'lu hastalarda 24 saatlik idrarda β_2MG atılımının artmasının serum konsantrasynu ile begıntılı olmadığını, bunlarda β_2MG klirensinin normal kişilere göre 10 kez fazla oldugunu, alt USE'lu hastalarda ise β_2MG klirensinin ve atılımının normal kişilerden yüksek olmadığını saptadıklarını bildirmişlerdir. Idrarla β_2MG atılımının şok, nefrotoksik etkenlerle karşılaşma gibi tübülüslerde hasara neden olan diger

durumlarda artabileceğini de belirtmişlerdir.

Sheldon ve arkadaşlarının (30) 1984'de yayınlardıkları bir çalışmada normal ve sistitli kişilerde 24 saatlik idrardaki β_2MG düzeyinin 370 µg'ın altında olduğu, piyelonefritli hastalarda 624-9500 µg arasında olduğu belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda üst USE olan hastaların 24 saatlik idrarlarında β_2MG atılımı 384 µg ya da üstünde, alt USE olanlarda ise 255 µg ya da altında bulunmuştur. Üst ve alt USE'larında β_2MG atılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$).Bu bulgular, Schardijn ve Sheldonun bulguları ile uygunluk göstermektedir. β_2MG atılımı, şok, vs. gibi tübülüslerde hasara neden olan durumlarda artabileceğinden benzeri durumlarda bu testin kullanılmaması gerekir. Çalışma grubumuzu oluşturan çocuklarda bu durumlar söz konusu değildi.

Schardijn ve arkadaşlarının (27) 1984'de yayınladığı çalışmada 24 saatlik idrarda β_2MG düzeyinin akut piyelonefriti saptamada en iyi non-invazif yöntemlerden biri olduğu ayrıca β_2MG atılımının izlenmesinin tedavinin etkinliğini göstermede yararlı olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda üst USE olan hastaların hepsinin 24 saatlik idrarlarında β_2MG düzeyi tedaviden önce yüksekti. Tedavi ile bütün hastaların günlük β_2MG atılımları normale dönmüştür (β_2MG $\leq$ 330 µg/gün). Tedavi öncesi ve sonrası β_2MG değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p \leq 0.05$). Tedavi sonrası β_2MG değerleri ile sağlam çocukların β_2MG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamıştır. Bu bulgular, Schardijn'in bulgularını desteklemekte ve üst USE'larının tedaviye olan yanıtlarının izlenmesinde bu testin kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu test 24 saatlik idrar toplamayı gerektirdiğinden özellikle küçük çocuklarda kullanılması zordur (30). Çalışmamızda bu önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmıştır.

Çalışmamızda hastalar klinik ve idrar bulguları açısından tedavinin 3. gününde ve tedavi bitiminden 2 gün sonra (13. gün) kontrol edilmişlerdir. CRP konsatrasyonu ise lökosit, sedimentasyon, idrar kültürü, β_2MG ile birlikte 13.günde kontrol edilmiştir. Bu zamanlama ile çocukların mümkün olduğunca az hastaneye gelmelerinin ve az travmatize olmalarının sağlanması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada semptomatik üst ve alt USE'larının ayrılmasında serum CRP konsantrasyonunun ve idrarla günlük β_2MG atılımının anlamlılığı incelenmiştir. Plyelonefritli hastalarda serum CRP konsantrasyonunun ve idrarla β_2MG atılımının arttığı, sistitlilerde artmadığı saptanmıştır. Tedaviye yanıtın izlenmesinde de bu testlerden yararlanılabileceği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'nda yürütülen bu çalışmada üst ve alt USE'larının ayrımında serum CRP konsantrasyonunun ve idrar β_2MG düzeyinin yeri araştırıldı.

Yaşları 3 ay ile 15 yıl arasında değişen, tek sorunları USE olan 25 çocuk rastgele çalışmaya alındı. İdrar kültürü ile USE saptandıktan sonra bunlardan 15'ine klinik belirti ve bulgular, lökosit, ESH gibi enfeksiyon göstergeleri ve başta sintigrafi olmak üzere diğer radyolojik tanı yöntemleri ile üst USE tanısı konuldu. Yine aynı ölçütlerle 10 hastaya alt USE tanısı konuldu. Hiçbir sorunu olmayan 10 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Bütün çocuklarda türbidimetrik yöntemle serumda CRP konsantrasyonu, RIA ile 24 saatlik idrarda β_2MG atılımı tedaviden önce belirlendi. Üst USE grubunun serum CRP ve idrar β_2MG düzeyleri tedavi bitiminden 2 gün sonra kontrol edildi. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak birbirleri ile karşılaştırıldı.

Çalışmanın sonuçları şöyle sıralanabilir :

1- Üst USE olan hastaların serum CRP konsantrasyonları ve 24 saatlik idrardaki β_2MG atılımları tedavi öncesinde, alt USE olan hastaların değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu.

2- Ust USE olan hastaların serum CRP ve idrar β_2MG degerleri tedaviden sonra kontrol grubu ile aynı düzeylere indi.

3- Alt USE olan hastaların serum CRP ve idrar β_2MG degerlerinin saglam çocukların degerlerinden farklı olmadıgı saptandı.

Semptomatik USE'larının lokalizasyonunda ve tedaviye yanıtlarının degerlendirilmesinde serum CRP konsantrasyonundan ve 24 saatlik idrar β_2MG düzeyinden yararlanılabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1- Avery M.E., Mandell I., Harmon W. Nephrology in : Avery M.E, First L.R. eds. Pediatric Medicine. Baltimore : Williams and Wilkins, 1989; 1: 611-613, 2:1367.

2- Behr W. Nach Infectionen Fahnden die CRP Bestimmung; Möglichkeiten und Grenzen. Diagnose-Labor. 1989;3: 95-106

3- Behrman R.E., Vaughan V.C. Infection of the Urinary Tract in : Nelson W.E. ed.Textbook of pediatrics 12th ed.Tokyo: W-B. Sounders Company, 1983; 1367-1372, 1836, 1842

4- Eichenwald H.F. Some aspects of the diagnosis and management of urinary tract infection in children and adolescents. Pediatr Infect Dis 1986; 5: 760-765

5- Fasth A., Wadsworth Ch. Usefulness and Reliability of the CRP Assay. in: Simon C., Wilkinson P. Diagnosis of Infectious Diseases. New Apects. 1986; 327-333

6- Hasanoglu E: İdrar Yolu İnfeksiyonu. Yeni Tıp Dergisi 1989; 6: 4: 41-55

7- Hasçelik G., Hasçelik Z: C-reaktif protein. Yeni Tıp Dergisi. 1989; 6: 2: 52-62

8- Haycock G.B. Investigation of Urinary Tract Infection. Arch Dis Child 1986; 61: 1155-1158

9- Hellenstein S., Duggan E., Welchert E. et al: Serum C.reactive protein and the site of urinary tract infections. J. Pediatr. 1982; 100: 21-25

10- Jodal U., Lindberg U., Lincoln K. Level diagnosis of symptomatic urinary tract infections in childhood. Acta Paediatr. Scand. 1975; 64: 201-208

11- Jodal U., Hanso LA, Sequantial determination of C-reactive protein in acute childhood pyelonephritis. Acta Paediatr. Scand. 1976; 65: 319-322.

12- Kass J.E. Acute and Recurrent Urinary Tract Infections in Children. Primary Care. 1985; 12: 607-620

13- Kiker J.P., Woodside J.R., Reed W.P. Urinary Lactic dehydrogenase and serum C-reactive protein as means of localizing the site of urinary tract infection in patients with ileal conduits. J. Urol. 1982; 128: 749-751

14- Margileth A.M., Pedreira F.A., Hirschman G.H. et al : Urinary Tract Bacterial Infections. Office diagnosis and management Ped Clin North Am. 1976; 23: 721-734

15- Mc Cracken G.H: Diagnosis and Management of acute Urinary Tract Infections in Infants And Children. Pediatr.Infect. Dis. J. 1987; 6: 107-112

16- Mc Kerrow W., Davidson L.N., Jones P.F: Urinary Tract Infections in Children. Br. Med. J. 1984; 289: 299-303

17- Neyzi O., Uzel N: Pediatride Uygulamalar ve acil durumlar. Istanbul: Bayda. 1984; 56,70

18- Norusis J.M: SPSS/PC+, Chicago, Library of Congress 1986: B93-B108, B117-B130.

19- Ömer A., Saatçi U: Idrar yolu enfeksiyonlarının radyolojik tanı yöntemleri. Yeni Tıp Dergisi. 1989; 6: 5: 1-7

20- Peltola H., Rasanen J.A: Qualitative C-reactive protein in relation to erythrocyte sedimentation rate, fever and duration of antimicrobial therapy in bacteriemic diseases of childhood. J. Infect 1982; S: 257-267.

21- Peltola H. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet. 1982; may 1

22- Peltola H., Ahlqvist J., Rapola J. et al: C-reactive protein compared with white blood cell count and erythrocite sedimentation rate in the diagnosis of acute appendicites in children. Acta Chir Scand. 1986; 152: 55-58

23- Peltola H., Lapio M.L., Siimes M.A: Qualitative C-reactive protein (CRP). Determined by an Immunoturbidimetric Method in Rapid Differential Diagnosis of Acute Bacterial and Viral Diseases of Children. Acta Paediatr. Scand. 1984; 73: 273-274

24- Peltola H., Vahvanen V., Aalto K: Fever, C-reactive Protein and Erytrocyte sedimentation Rate in Monitoring Recovery from Septic Arthritis. A preliminary study. J. Pediatr. Orthop. 1984; 4: 170-174

25- Peltola H., Saarinen M., Siimes M: C-reactive Protein in Rapid Diagnosis and Follow up of Bacterial Septicemia in children with Leukemia. Pediatric Infectious Disease. Williams and Wilkins. 1983; 2: 370-373

26- Roitt I.M: Essantial Immunology. 6th ed. Hong-Kong: Black well Scientific Publication, 1988; 11-12.

27- Schardijn G.H.C., Statius van Eps L.W., Pauw W. et al. Comparison of reliability of tests to distinguish upper from lower urinary tract infection. Br. Med. J. 1984; 289: 284-287

28- Schardijn G.H.C, Statius Van Eps L.W., Swaak A.J. et al: Urinary β_2 microglobulin in upper and lower Urinary-tract infections. Lancet. 1979; April 14: 805-807

29- Schentag J.J., Sutfin T.A., Plaut M.E. et al: Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary β_2MG J.Medicine 1978; 9-3: 201-210

30- Sheldon C.A., Gonzalez R: Differentiation of Upper and Lower Urinary Tract Infections. How and When ? Med. Clin. North Am. 1984; 68: 321-332

31- Stamm W.E: Recent Developments in the Diagnosis and Treatments in the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections. West J. Med. 1982; 137: 213-220

32- Şirin A., Tanman F., Emre S. Üriner Sistem İnfeksiyonları in : Neyzi O., Ertugrul T., Koç L. eds. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. 1th ed. İstanbul: Bayda. 1983; 3: 188-195

33- Tanman F., Şirin A., Emre S: Böbrek hastalıklarında tanı in: Neyzi O., Ertugrul T., Koç L. eds Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 1th ed. İstanbul: Bayda. 1983; 3: 90-111

34- Taşdemir T., Turgan Ç., Sağlar Ş. et al: Böbrek hastalıklarında β_2 mikroglobulinin tanısal önemi. İç Hastalıkları Dergisi. 1987; 2: 1: 8-12

35- Thomas L: Proteindiagnostik. München: Behring Diagnostika 1982; 27-29

36- Topaloglu R., Saatçi U., Başsoy Y: Semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarının düzeyinin değerlendirilmesinde Serum C-reaktif protein konsantrasyonunun önemi. Çocuk Hastalıkları Dergisi. 1989

37- Vural S., Çetin E.T., Tuylacı U. et al: Klinik teşhiste laboratuvar. 1th ed. İstanbul: Fako. 1986; 17-18, 277-284

38- Wein M.R., Lampe R.M: Urinary Tract Infections in Children. AFP. 1984; 29: 147-153

39- Wibell L., Evrin P.E., Berggard I: Serum β_2 microglobulin in Renal Disease. Nephron. 1973; 10: 320-331

40- Wientzent R.L., Mc. Cracken G.H.Jr., Petruska M.L. et al. Localisation and Therapy of Urinary Tract Infections of Childhood. Pedatrics. 1979; 63: 467-474.

41- Winberg J. Clinical Aspects of Urinary Tract Infection in: Holliday M.A., Barratt T.M., Vernier R.L. ed Pediatric Nephrology. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1987; 626-646.

Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi