



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE

PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PRO-ADRENOMEDÜLLİNİN, ÇOCUKLARDA ÜRİNER
SİSTEM ENFEKSİYONU TANISINDAKİ YERİ ve C-REAKTİF
PROTEİN, PROKALSİTONİN, KAN LÖKOSİT SAYISI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Şeyma KÖKSAL ATIŞ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Şubat, 2021



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE

PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PRO-ADRENOMEDÜLLİNİN, ÇOCUKLARDA ÜRİNER
SİSTEM ENFEKSİYONU TANISINDAKİ YERİ ve C-REAKTİF
PROTEİN, PROKALSİTONİN, KAN LÖKOSİT SAYISI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Şeyma KÖKSAL ATIŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Asuman KIRAL

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nilüfer GÖKNAR

İSTANBUL

Şubat, 2021



Gümüşüm'e...

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr.Şeyma KÖKSAL ATIŞ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PRO-ADRENOMEDÜLLİNİN, ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU TANISINDAKİ YERİ ve C-REAKTİF PROTEİN, PROKALSİTONİN, KAN LÖKOSİT SAYISI İLE KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:
Dr. Asuman KIRAL

Yardımcı Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Nilüfer GÖKNAR

Üyeler:

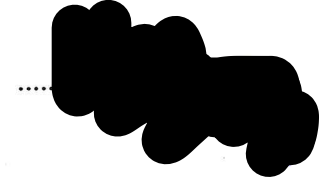
Doç. Dr. Çiğdem Nuhoglu

Tez Savunma Tarihi: 01 Nov 2021

İMZA









Yazar Bildirimi

PRO-ADRENOMEDÜLLİNİN, ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU TANISINDAKİ YERİ ve C-REAKTİF PROTEİN, PROKALSİTONİN, KAN LÖKOSİT SAYISI İLE KARŞILAŞTIRILMASI isimli uzmanlık tezinde Dr. Şeyma KÖKSAL ATİŞ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Şubat, 2021

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Şeyma KÖKSAL ATIŞ



İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İdari Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Pediatric Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her daim yol gösterici bir hoca olmasının yanı sıra, her sıkıntıda destek olan ve her sevincimi paylaşan, benim için bir hocadan daha ötesini hissettiren değerli danışman hocalarım Sn. Uzm. Dr. Asuman KIRAL ve Sn. Doç. Dr. Nilüfer GÖKNAR'a

Pediatrist olma yolunda her daim yoluma ışık tutan, bana idol olan ve diplomamı ellerinden aldığım canım hocam Sn. Prof Dr. Harika ALPAY'a

Beni her zaman yüreklendiren ve yapabileceklerim konusunda yol gösteren biricik yüksek lisans hocam Sn. Prof Dr. Alev YILMAZ'a

Biricik öğretmenim Cavit ŞENER'e

Bulutların en güzel yerinden bizi izleyen babacığım Hilmi KÖKSAL'a

Benim her daim yanımda olan ve desteğini üzerimden asla çekmeyen biricik annem Nurcihan KÖKSAL, ablam Sevgi TIĞLI ve canım eşim Mehmet Türker ATIŞ'a,

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan; Ekip şefleri ve Eğitim Sorumlularına, Baş Asistan ve Uzmanlarına,

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen tüm eşkıdemlerime, asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Teşekkür ederim.

Dr. Şeyma KÖKSAL ATIŞ
seymakoksall16@gmail.com

Özet

PRO-ADRENOMEDÜLLİNİN, ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU TANISINDAKİ YERİ ve C-REAKTİF PROTEİN, PROKALSİTONİN, KAN LÖKOSİT SAYISI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Üriner sistem enfeksiyonu, çocukluk çağı ateşli hastalıkları arasında en ön sıralarda yer alır. Çocukları etkileyen önemli morbidite ve mortalite sonuçları olması nedeniyle hızlı tanı almalı ve tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonları, çoğu zaman çocukluk çağının diğer ateşli enfeksiyonları ile karışır ve hastaların yanlış antibiyoterapi almaları sonucu antibiyotik direncine neden olur. Bu nedenle son yıllarda geliştirilmekte olan, hekime yol gösterici olmakla beraber tanının doğruluğunu saptamada, tedavinin düzenlenmesinde yol gösterici akılcı biyobelirteçlerin kullanımı ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada son yıllardaki çalışmaların konusu olan Proadrenomedüllinin, üriner sistem enfeksiyonu geçiren çocuklarda Prokalsitonin, C-Reaktif Protein ve kan lökosit sayısı ile karşılaştırılmasını amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, 1 Eylül 2019 – 1 Eylül 2020 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süt Çocuğu Servisi ve Çocuk Nefroloji Servisinde yatmakta ve Üriner Sistem Enfeksiyonu tanısıyla yatarak tedavi alan 62'si kız (%58,5), 44'ü erkek (%41,5) 106 çocuğun ileriye dönük randomize kontrollü olarak çalışılması ile yapıldı. Çocukların ÜSE tanısı anındaki yaşı, cinsiyeti, başvuru anındaki semptomları, fizik muayene bulguları, tam idrar tetkiki incelemesi, tam kan sayımı, Prokalsitonin, C-Reaktif Protein, üre, kreatinin, idrar kültüründe üreyen etken, ultrasonografi sonuçları incelendi. Ayrıca Proadrenomedüllin çalışılması amacıyla kan tetkikleri alınması sırasında 1 ml kan örneği alınarak -80°C'de saklandı. Proadrenomedüllin sandviç enzim immunoassay tekniği ile çalıştırıldı. Prokalsitonin, C-Reaktif Protein, kan lökosit sayısı ve Proadrenomedüllin çalışılması ile elde edilen veriler, hastaların yaşı, hastanede kalış süresi, semptomları ve bulguları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaşları 1 ile 180 ay arasında değişmekte olup ortalama $49,23 \pm 54,07$ ay ve medyan 30,5 ay saptandı. Çocukların 31'i (%29,2) kontrol grubunda ve 75'i (%70,8) çalışma grubunda idi. Görülen semptomlar

incelendiğinde; %84,0'ünde (n=63) ateş, %48,0'inde (n=36) huzursuzluk, %48,0'inde (n=36) bulantı-kusma, %41,3'ünde (n=31) karın ağrısı, %40,0'ında (n=30) idrarda yanma, %30,7'sinde (n=23) beslenmede azalma, %4,0'ünde (n=3) hematüri görüldü. 54 (%72) hastada fizik muayene bulgusu saptanmadı. 51 (%68) hastanın lökosit esteraz testi 3 (+++) pozitif saptandı. Bütün hastalarda piyüri ve idrar kültüründe üreme mevcuttu. En sık saptanan üropatojen Escherichia Coli olup, 43 (%57,4) hastada saptandı. Çalışma ve kontrol gruplarının Poadrenomedüllin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) ve çalışma grubunun Poadrenomedüllin ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Gruplar ile Poadrenomedüllin düzeyinin 11679 pmol/L kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Poadrenomedüllin düzeyi ≥ 11679 pmol/L olan çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu görülme riskinin 33,8 kat fazla olduğu görüldü. Poadrenomedüllin ile Prokalsitonin için elde edilen kesme değerlerinden yola çıkarak bu iki biyobelirtecin kombine kullanımında tanıyı öngörme olasılığının 189,8 kat fazla olduğu görüldü. Poadrenomedüllinin yaş, hastane yatış süresi, ateş ve piyüri ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca hastaların yatış anındaki Poadrenomedüllin düzeyi ile tedaviye yanıt amacıyla alınan tetkiklerdeki Poadrenomedüllin düzeyi arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Komplikasyon yelpazesi oldukça geniş olan, çocukluk çağının ateşli enfeksiyonu üriner sistem enfeksiyonunun tanısında, Poadrenomedüllin oldukça güçlü bir biyobelirteçtir. Tanıyı tahmin etmedeki gücünün yanı sıra hastaların yaş, semptom ve bulgularından bağımsız olarak enfeksiyon belirteci olarak kan seviyeleri artar. Bu biyobelirteç hastaların takibinden ziyade tanının belirlenmesinde hekime oldukça yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: üriner sistem enfeksiyonu, biyobelirteç, proadrenomedüllin

Abstract

DIAGNOSIS OF CHILDHOOD URINARY TRACT INFECTION WITH PROADRENOMEDULLIN AND COMPARING THE C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN, WHITE BLOOD CELL COUNT

Introduction and Aim: Urinary tract infection is one of the leading childhood febrile diseases and since it is an important cause of morbidity and mortality affecting children, it should be diagnosed quickly and treatment should be started as soon as possible. Urinary system infections are often confused with other febrile infections of childhood and cause of antibiotic resistance as a result of incorrect antibiotherapy. Therefore, the use of rational biomarkers, which have been developed in recent years, in determining the accuracy of the diagnosis and in the management of the treatment, comes to the fore. In this study, we aimed to compare Proadrenomedullin, which has been the subject of studies in recent years, with Procalcitonin, C-Reactive Protein and blood leukocyte count in children with urinary tract infection.

Materials and Methods: Our study included who were hospitalized in Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Infancy Service and Pediatric Nephrology Service between September 1, 2019 and September 1, 2020. It was performed with a prospective randomized controlled study of 106 children, 62 girls (58.5%) and 44 of whom were boys (41.5%). The children's age at the time of UTI diagnosis, their gender, symptoms at the time of admission, physical examination findings, complete urinalysis, complete blood count, Procalcitonin, C-Reactive Protein, urea, creatinine, urine culture, and ultrasonography results were examined. In addition, 1 ml of blood sample was taken during blood tests to study Proadrenomedullin and stored at -80 ° C. Proadrenomedullin sandwich enzyme was run by immunoassay technique. The data obtained by studying Procalcitonin, C-Reactive Protein, blood leukocyte count and Proadrenomedullin were compared with the age, duration of hospitalization, symptoms and findings of the patients.

Results: The ages of the patients included in the study ranged from 1 to 180 months, with a mean of 49.23 ± 54.07 months and a median of 30.5 months. 31 of the children (29.2%) were in the control group and 75 (70.8%) of them were in the study

group. When the symptoms seen are examined; Fever in 84.0% (n = 63), irritability in 48.0% (n = 36), nausea, vomiting in 48.0% (n = 36), 41.3% (n = 31) abdominal pain, dysuria in 40.0% (n = 30), poor feeding in 30.7% (n = 23), hematuria in 4.0% (n = 3). Physical examination findings were not detected in 54 (72%) patients. Leukocyte esterase test (+++) of 51 (68%) patients were positive. All patients had pyuria and positive urine culture. Escherichia Coli was the most common uropathogen and was detected in 43 (57.4%) patients. A statistically significant difference was found between the proadrenomedullin measurements of the study and control groups ($p = 0.001$; $p < 0.01$), and the Proadrenomedullin measurements of the study group were higher than the control group. A statistically significant relationship was found between the groups and the cut-off value of 11679 pmol / L of Proadrenomedullin level ($p = 0.001$; $p < 0.01$). It was observed that the risk of urinary tract infection was 33,8 times higher in children with Proadrenomedullin level of 11679 pmol / L and above. Based on the cut-off values obtained for Proadrenomedullin and Procalcitonin, it was found that the probability of predicting the diagnosis was 189.8 times higher in the combined use of these two biomarkers. There was no statistically significant relationship between proadrenomedullin and age, hospital stay, fever and pyuria ($p > 0.05$). In addition, there was no statistically significant relationship between the Proadrenomedullin level at the time of hospitalization and the Proadrenomedullin level in the examinations taken for treatment response ($p > 0.05$).

Conclusion: Proadrenomedullin is a very powerful biomarker in the diagnosis of urinary tract infection; because UTI is febrile infection in childhood, and wide range of complications. In addition to its power to predict diagnosis, blood levels increase as a sign of infection regardless of the patients' age, symptoms and signs. This biomarker will guide the physician in determining the diagnosis rather than the follow-up of the patients.

Keywords: urinary tract infection, biomarker, proadrenomedullin

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI	3
2.1.1. Prevalans ve Etiyoloji.....	3
2.1.2. Klinik Bulgular.....	5
2.1.3. Sistit.....	5
2.1.4. Akut piyelonefrit	6
2.1.5. Patogenez ve Patoloji	8
2.2. TANI	10
2.2.1. İdrar Tetkiki.....	10
2.2.2. İdrar Kültürü.....	12
2.2.3. Radyolojik İncelemeler	13
2.2.3.1. Ultrasonografi	14
2.2.3.2. İşeme Sistoüretrografi (Voiding Sistoüretrografi).....	15
2.2.3.3. Dimerkaptosüksinik Asit Statik Böbrek Sintigrafisi.....	15
2.3. TEDAVİ	16
2.3.1. İlk 3 Ayda ÜSE Tedavisi	16
2.3.2. İnfant ve Çocukluk Çağında ÜSE Tedavisi	17
2.3.4. Sistit Tedavisi	18
2.4. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU KOMPLİKASYONLARI	18
2.4.1. Renal Skar	18
2.4.2. Hipertansiyon	18
2.4.3. Kronik Böbrek Hastalığı	18
2.5. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONUNUN TANI VE TEDAVİSİNE YÖN VEREN, PROGNOZU ETKİLEYEN BİYOBELİRTEÇLER	19
2.5.1. C-Reaktif Protein.....	19
2.5.2. Kanda Lökosit Sayısı	21
2.5.3. Prokalsitonin.....	22
2.5.4. Mid-Regional Pro-Adrenomedüllin	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ.....	27
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ.....	28
3.3. TANIMLAR.....	29
3.3.1. Üriner Sistem Enfeksiyonu	29
3.4. HASTA VERİLERİNİN KAYDEDİLMESİ VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ	29

3.5. LABORATUVAR ANALİZİ	30
3.5.1. Kan Lökosit Sayısı Ölçüm Tekniği	30
3.5.2. C-Reaktif Protein Ölçüm Tekniği	30
3.5.3. Prokalsitonin Ölçüm Tekniği	30
3.5.4. Poadrenomedüllin Ölçüm Tekniği	31
3.5.4.1. Standart Hazırlanması	31
3.5.4.2. Çalışma Prosedürü	32
3.5.5. Tam İdrar Tetkiki Ölçüm Tekniği	33
3.5.6. İdrar Kültürü İnceleme Tekniği	33
3.6. AKUT FAZ REAKTANI DÜZEYLERİ	34
3.7. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
5.1. TARTIŞMA	60
5.2. SONUÇ	68
KAYNAKLAR	70
Ek A. Pro-adrenomedüllinin, Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısındaki Yeri ve C-reaktif Protein, Prokalsitonin, Kan Lökosit Sayısı ile Karşılaştırılması	80
Ek B. Etik Kurul Onay Formu	82

Tablo Listesi

2.1: >2 Yaş Çocuklarda Piyelonefrit ve Sistiti Ayıran Faktörler	5
2.2: Üriner Sistem Enfeksiyonunda Yaşa Göre Bulgular	5
2.3: Steril Piyüri Nedenleri	11
2.4: Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısı İçin Yapılan Tetkiklerde Duyarlılık ve Özgüllük ..	12
2.5: Pozitif İdrar Kültürü Kriterleri.....	13
2.6: Hastaneye Yatış Endikasyonları	17
2.7: Ampirik Antibiyotik Şeması.....	17
4.1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	36
4.2: Grupların Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi	38
4.3: Çalışma Grubuna İlişkin Semptomların Dağılımı	38
4.4: Yaşlara Göre Görülen Semptomların Değerlendirilmesi.....	39
4.5: Çalışma Grubuna İlişkin Özelliklerin Dağılımı.....	40
4.6: Gruplara Göre İlk Ölçülen Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi.....	41
4.7: Çalışma ve Kontrol Gruplarına Göre ProADM, PCT, CRP ve WBC Ölçümleri İçin Tanı, Tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları.....	44
4.7.7a: Gruplar ile ProADM, PCT, CRP ve WBC (Kesme Değerleri) Ölçümleri İlişkisi	44
4.7.7b: Gruplar ile ProADM ve PCT Birlikteliğinin Değerlendirmesi.....	46
4.7.7c: Gruplar ile ProADM ve CRP Birlikteliği Değerlendirmesi.....	46
4.8: ProADM ile PCT, CRP ve WBC Ölçümlerinin İlişkisi.....	47
4.9: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi ...	48
4.10: Kreatinin ile ProADM, PCT, CRP ve WBC Ölçümlerinin İlişkisi.....	51
4.11: Yaş, Hastanede Yatış Süresi, Lökosit Sayısı ile ProADM, PCT, CRP, WBC Ölçümlerinin İlişkisi	52
4.12: İdrar Kültürü Sonuçlarına Göre ProADM, PCT, CRP ve WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	54
4.13: Ateş Varlığına Göre ProADM, PCT, CRP ve WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	56
4.14: Çalışma Grubunun Tedavi İçin Kullandıkları İlaçların Dağılımı	59

Şekil Listesi

2.1: Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Konak Cevabı.....	4
2.2: Akut Piyelonefrit Sonrası Yapılan Tomografi İncelemesinde Azalmış Perfüzyon Görüntüsü	7
2.3: Tekrarlayan Piyelonefrit Sonrası Böbrek Dokusunda Gelişen Skar Görüntüsü	7
2.4: Sağ Renal Abse.....	8
2.5: İdrar Yollarını Enfeksiyondan Koruyan ve Invaziv Bakteriyel Enfeksiyon Oluşumunu Güçlendiren Anormalliklere Ev Sahipliği Yapan Faktörler	9
2.6: İntrarenal Reflü ve Üreteral Dilatasyon.....	15
2.7: Bilateral Fotopenik Alanları Gösteren DMSA Böbrek Taraması.....	16
2.8: Fosfokolin ile Kompleks Haline Getirilmiş C-Reaktif Proteinin Kristal Yapısı	20
2.9: Lökositlerin Üretim Şeması ve Damar İçi Elektron Mikroskopik Görüntüsü	21
2.10: Prokalsitonin Yapı ve Sentez: Prokalsitonin (PCT), Kalsitonin öncüsüdür. İnsan genomunun 11. Kromozomu üzerindeki CALC-1 geni üzerinden salgılanır. İlk ürün pre-prokalsitonindir ve ilerleyen modifikasyonlar ile PCT sentezi gerçekleşir.....	23
2.11: ProADM Sentezinin Şematik Gösterimi.....	25
3.1: Çalışmanın Dizaynı	29
3.2: Standart Şişenin Hazırlanma Yöntemi.....	31
3.3: ProADM Sonuçları Standart Eğrisi	33
4.1: Cinsiyet Dağılımı.....	37
4.2: Yaş Grupları Dağılımı	37
4.3: Görülen Semptomların Dağılımı	39
4.4: Gruplara Göre ProADM Ölçümlerinin Dağılımı	42
4.5: Gruplara Göre PCT Ölçümlerinin Dağılımı	42
4.6: Gruplara Göre CRP Ölçümlerinin Dağılımı	43
4.7: Gruplara Göre WBC Ölçümlerinin Dağılımı.....	43
4.8: Gruplara Göre ProADM, PCT, CRP ve WBC Düzeylerine İlişkin ROC Eğrisi	47
4.9: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm ProADM Düzeylerinin Dağılımı	49
4.10: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm PCT Düzeylerinin Dağılımı	49
4.11: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm CRP Düzeylerinin Dağılımı	50
4.12: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm WBC Düzeylerinin Dağılımı.....	50
4.13: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm Kreatinin Düzeylerinin Dağılımı.....	51
4.14: İdrar Kültürü Sonuçlarının Dağılımı	58



ACTH.....	Adrenokortikotropik Hormon
ADM	Adrenomedüllin
APA.....	Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics)
AUC	Eğri altında kalan alan
CRP	C-Reaktif Protein
DMSA sintigrafisi	Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi
E.coli	Escherichia Coli
ESBL	Genişlemiş Spektrum Beta Laktamaz
GFR.....	Glomerüler Filtrasyon Hızı
IL	İnterlökin
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LE.....	Lökosit Esteraz
MR-proADM	Mid-Regional Pro-Adrenomedüllin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCT	Prokalsitonin
ProADM.....	Pro-Adrenomedüllin
ROC	İşlem Karakteristik Eğrisi
TAK	Temiz Aralıklı Kateterizasyon
TMP-SMX	Trimetoprim Sülfametaksazol
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
USG.....	Ultrasonografi
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonu
VCUG	İşeme sistoüretrografisi (Voiding sistoüretrografi)
VUR	Vezikoüreteral reflü
WBC.....	Kan lökosit sayısı

GİRİŞ ve AMAÇ

Ateş ile acil servise başvuran çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) en sık akla gelmesi gereken hastalıklardan biridir; çünkü ÜSE önemli bir morbidite ve komplikasyon yelpazesi geniş önemli bir hastalık grubu olup, renal skar gelişimi, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalıklarına yol açar [1].

ÜSE'nin klinik bulguları ve antibiyotik seçimi; enfeksiyonun yerine, hastanın yaşına, komorbid faktörlerin eşlik edip etmemesine bağlı olarak değişir. Yapılan çalışmalarda 1-2 yaş arası çocuklarda ÜSE sonrası %3-15 renal parankimal bozukluk görülmüştür [2]. Bu nedenle hızlı tanı ve etkili tedavi oldukça önemli olup özellikle süt çocukluğu döneminde tanı zorluğu nedeniyle dikkat edilmesi gereklidir.

Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi, böbrek tutulumu ve piyelonefritin şiddetini belirlemek için kullanılan bir tetkiktir; ancak bu tetkik hem pahalıdır hem de radyasyona maruziyete neden olur [3].

Klasik biyobelirteçlerden olan, kanda lökosit sayısı (WBC) bakılması ve C-Reaktif Protein'in (CRP) böbrek tutulumunu öngörmede etkin olmadıkları gösterilmiştir [4].

Hızlı ve etkili tedavinin ÜSE'ye bağlı komplikasyonların gelişmesini önemli ölçüde önlediği bilinmektedir; buradaki en önemli zorluk ampirik tedavi seçimini zorlaştıran, uygunsuz ve çok geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı gelişen dirençli mikroorganizmalardır. Tanı sonrası başlanan ampirik tedavide öncelikle tercih edilen sefalosporinler ve Trimetoprim Sülfametaksazol'e (TPM-SMX) dirençli mikroorganizmaların son yıllarda hızla arttığı bilinmektedir [5].

ÜSE'yi çocukluk çağı ateşli hastalıklarından ayırt etmek, komplikasyonları önlemek amacıyla tedavide yol gösterici, son dönemde geliştirilmekte olan, objektif, dinamik ve kolayca ölçülebilir biyobelirteçlerin klinisyenlere yardımcı olacağı

düşünülmektedir. Seçtiğimiz biyobelirteçlerden Prokalsitonin (PCT) ve Proadrenomedüllinin (ProADM) ÜSE’li erişkin hasta gruplarında çalışmaları bulunmaktadır [6, 7].

Prokalsitonin, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ile sepsiseminin erken tanı ve tedavi yönetiminde kullanılan, hormonal aktivite içermeyen kalsitoninin öncü proteinidir. PCT, akut ve geç dönemde oluşan renal hasarda parankimal tutulumun tahmin edilmesinde kullanılmaktadır [8]. Yapılan çalışmalarda PCT’nin ÜSE geçiren hastalarda duyarlılığı %70-100 ve özgüllüğü %70-97 arasında değişmektedir [9, 10]. Serumda PCT tayini, ÜSE tanısı için kolay ve ucuz bir yöntem olup az miktarda kan örneği ile çalışılabilir. Ayrıca serumda oldukça stabildir. PCT, tanıyı ve etkeni tahmin etmede, mortaliteyi önlemede, prognozu ve böbrek tutulum derecesini belirlemede kullanılabilir [4].

Son yıllarda, peptik yapıda olan, kalp, damarlar ve böbrekler dahil çeşitli dokularda üretilen Adrenomedüllin (ADM) üzerinde çalışılmaktadır. ProADM, ADM ile eşmolar olarak salınır; ancak ADM’nin yarılanma ömrü kısadır ve kanda tespit edilemez. ProADM ise kandaki stabilitesi nedeniyle kolayca tespit edilebilir ve kandaki seviyelerinin ateşli enfeksiyonlarda yükseldiği gösterilmiştir. Erişkin hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda, ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ADM ve ProADM’nin kandaki düzeylerinin arttığı, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve organ yetmezliği ile mortalite riskini gösterdiği bilinmesi nedeniyle son yıllarda akut faz reaktanı olarak tercih edilmektedir [11].

Bu çalışmada üriner sistem enfeksiyonu geçirmekte olan çocuklarda ProADM’nin tanıdaki yeri, bakteriyemi riski, hastane yatış ihtiyacı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde mevcut biyobelirteçler olan CRP, PCT, WBC ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) yaygın bir çocukluk çağı enfeksiyonudur ve çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıradadır. Birçok çocukta, bu enfeksiyon tekrarlar; bu nedenle uzun süreli hastane yatışı ve böbrek hasarı, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi uzun vadeli sonuçlara neden olur. Bakteriyel ÜSE'ler çocuklarda ve yetişkinlerde iyi tanınmasına rağmen, idrar yollarının zor tanınan mantar, viral ve paraziter enfeksiyonlarına, özellikle immün sistemi baskılanmış ve duyarlı çocuklarda artan bir sıklıkla rastlanmaktadır. Bakterilerde anti-mikrobiyal direncin artan prevalansı, ÜSE'li hastaların yönetimine ek bir karmaşıklık seviyesi getirmektedir [12].

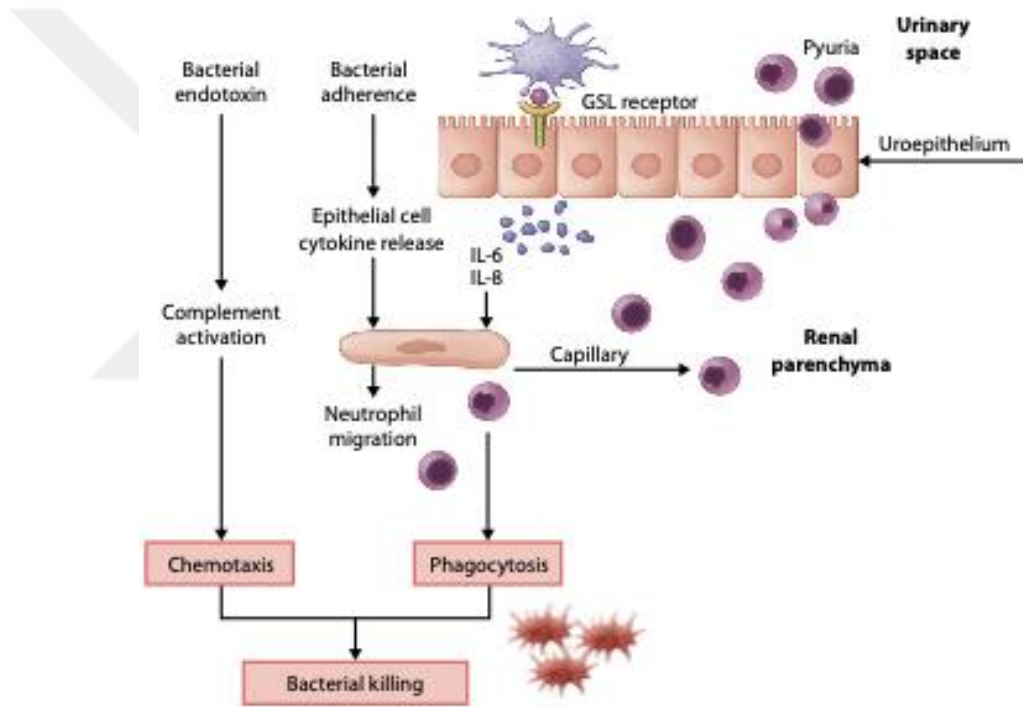
2.1.1. Prevalans ve Etiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonları, yaygın olarak her yaştan çocukta görülür; ancak prevalans yaşa göre değişir. ÜSE'ler en çok <1 çocuklarda görülür, >1 yaş çocuklarda ateşli semptomatik ÜSE prevalansı ~%8'dir; ateşli bebeklerde görülme sıklığı %7'dir [12]. Yaşamın ilk yılında erkek: kadın oranı 2.8: 5.4'tür. İlerleyen yaş gruplarında ise, erkek: kadın oranı 1: 10 olan bir kadın baskınlığı vardır [13]. Erkeklerde, çoğu ÜSE yaşamın ilk yılında görülür; ÜSE'ler, özellikle <1 yaş ateşli sünnetsiz erkeklerde %20 oranında yaygındır [14]. Kız çocuklarında, ilk ÜSE genellikle bebeklik ve tuvalet eğitimi sırasında 5 yaşına kadar ortaya çıkar [15].

Enterobacteriaceae ailesinin gram negatif enterik bakterileri, her yaştan çocukta çoğu ÜSE'nin nedenidir. Çocuklarda tüm ÜSE'lerin %80 ila %85'inden sorumlu etken Escherichia Coli (E.coli)'dir.

Enterobacteriaceae ailesinin diğer üyeleri Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Enterobacter türleri ve Morganella morganii, ÜSE'ye neden olan nadir etkenlerdir [16]. ÜSE'ye neden olduğu bilinen diğer bakteriler arasında Staphylococcus saprophyticus, Grup B Streptokok ve daha az yaygın olarak Staphylococcus aureus, Candida ve Salmonella türleri vardır [17].

Renal parankimal hasar hastalarda akut piyelonefritin bir sonucudur. İnterlökin-8'in (IL-8) kemokinleri tetiklediği ve buna bağlı olarak nötrofillerin renal mukoza altında biriktiği görülmüştür. Bu durum renal parankimal hasarın temelini oluşturmaktadır (Şekil 2.1) [18].



Şekil 2.1: Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Konak Cevabı [19]

ÜSE'ler çocuklarda böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir; çünkü böbrek yetmezliği olan çocukların %2'si ÜSE öyküsü bildirmektedir [20]. Ayrıca, birçok çocuk belirli bir tanısı olmayan ateş (örneğin şüpheli bir orta kulak iltihabının tedavisi) için antibiyotik alır ve çoğu zaman da altta yatan tanı almamış ÜSE'lerin kısmi tedavi almasına sonuçta son dönem böbrek yetmezliği açısından riskin artmasına neden olur [21].

2.1.2. Klinik Bulgular

ÜSE temel olarak ateş ile seyreden piyelonefrit ve sıklıkla ateşsiz seyreden sistit olarak adlandırılan semptom ve pozitif idrar kültürü ile karşımıza çıkan iki farklı tipten oluşur [22] (Tablo 2.1). Ayrıca daha nadir olarak fokal piyelonefrit (lober nefrit) ve renal abse görülür.

Tablo 2.1: >2 Yaş Çocuklarda Piyelonefrit ve Sistiti Ayıran Faktörler [22]

Bakteriüri, >38°C ateş	Akut piyelonefrit
Bakteriüri, bel ağrısı/hassasiyeti ve <38°C ateş	Akut piyelonefrit
Bakteriüri var ama sistemik özellikler yok	Sistit

Tablo 2.2: Üriner Sistem Enfeksiyonunda Yaşa Göre Bulgular [23]

Yaş grubu	Semptomlar ve şikayetler		
	En yaygın	Daha az görülen	
<3 ay infantlar	Ateş Kusma Letarji İrritabilite	Beslenememe Gelişme geriliği	Karın ağrısı Sarılık Hematüri İdrarda kötü koku
3 ay ≥ infantlar ve çocuklar	<u>Kendini ifade edemeyenler</u> Ateş	Karın ağrısı Kasık ağrısı Kusma Beslenememe	Letarji İrritabilite Hematüri İdrarda kötü koku Gelişme geriliği
	<u>Kendini ifade edebilenler</u> Dizüri Sık İdrara çıkma	İşeme disfonksiyonu İdrar kaçırma Karın ağrısı Kasık ağrısı	Ateş Halsizlik Kusma Hematüri İdrarda kötü koku Bulanık idrar

2.1.3. Sistit

Sistit okul öncesi çocuklarda ve kızlarda daha sık görülür. Marild ve Jodal'ın yaptıkları çalışmada <6 yaş çocuklarda ilk kez ateşsiz ÜSE geçiren 7130 hastanın sadece 27 'si erkek olup okul öncesi kızlarda ateşli olmayan ÜSE görülme sıklığı

risk altındaki her 1000 çocuk için 9,4 vaka bulundu. Vakaların en sık yaşının üçüncü yılında meydana geldiği görüldü [24].

İdrar yaparken yanma (dizüri) ve suprapubik ağrı sistinin yaygın belirtileridir. Küçük çocukların dizüri tariflemesi zor olabilir. ÜSE geçiren çocuklarda dizüri sıklığı %82, idrar kaçırmaya %66, karın ağrısı %39 olarak en yaygın semptomlardır [25]. İdrar kaçırmaya sıklıkla kızlarda görülür. Aileler idrarın kötü bir kokuya sahip olduğundan yakınırlar. Makroskopik hematüri bakteriyel sistitin sık görülen bir belirtisi olarak bildirilmiştir [26].

2.1.4. Akut piyelonefrit

İdrar kültürü pozitifliği ve ateş birlikteliği böbrek parankimal enfeksiyonunu veya akut piyelonefriti düşündürür. Akut piyelonefritin diğer bulguları arasında çocuklarda ve ergenlerde karın ağrısı, kostovertebral açısı hassasiyeti; küçük çocuklarda ve bebeklerde ateşe ek olarak aşırı ağlama, kusma, beslenme sorunları, huzursuzluk sıklıkla görülür. Dizüri <1 yaş çocuklarda nadir görülen belirti olmakla beraber akut piyelonefrit geçiren daha büyük çocukların %25'i bu semptomdan şikâyet eder. <3 ay çocuklarda ürosepsis menenjit ile karışabilir. Ateşli ÜSE sonucu; ürosepsis, vesikoüretal reflü (VUR) ve renal skar sık karşılaşılan önemli morbidite nedenleridir (Şekil 2.3) [27].

Bakteriyemi <1 yaş çocukların %4 ila %9 'unda görülür [28]. Ateş ilk şikâyet olabilir. Titreme ve rigor görülebilir.

Akut böbrek yetmezliği, akut piyelonefritin nadir bir sonucudur. Bu hastalar diyaliz gerektirebilir. Enfeksiyonun etkin bir şekilde tedavi edilmesinden sonra tam bir iyileşme mümkündür [29].



Şekil 2.2: Akut Piyelonefrit Sonrası Yapılan Tomografi İncelemesinde Azalmış Perfüzyon Görüntüsü [30]



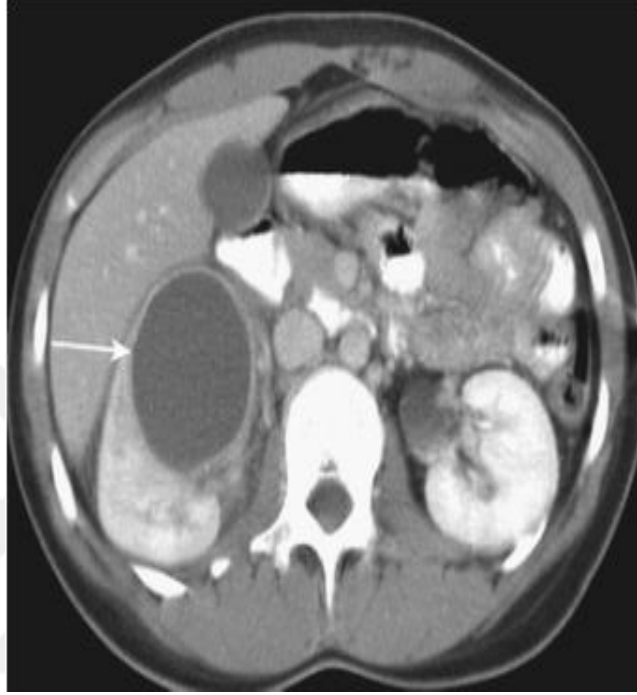
Şekil 2.3: Tekrarlayan Piyelonefrit Sonrası Böbrek Dokusunda Gelişen Skar Görüntüsü [30]

Akut lobar nefrit; akut fokal enfeksiyonun neden olduğu lokalize bir renal parankimal kitledir. Büyük çocuklarda görülür. Renal abse gelişimde erken bir aşama olabilir. Semptomlar akut piyelonefrit ile benzerdir. Ateş ve yan ağrısı klasik semptomlarıdır [31]. Akut piyelonefrite neden olan organizmalar sıklıkla etkendir.

Renal abse tipik olarak Stafilokokkus aureus'un hematogen yolla yayılması sonucu ortaya çıkar veya olağan üropatojenlerin neden olduğu piyelonefritik bir

enfeksiyondan sonra ortaya çıkabilir. Çoğu abse tek ve sağ taraflıdır (Şekil 2.4). Her yaştan çocuğu etkileyebilir.

Hem akut lobar nefrit hem de renal abse artmış renal skar riski ile ilişkilidir.



Şekil 2.4: Sağ Renal Abse [30]

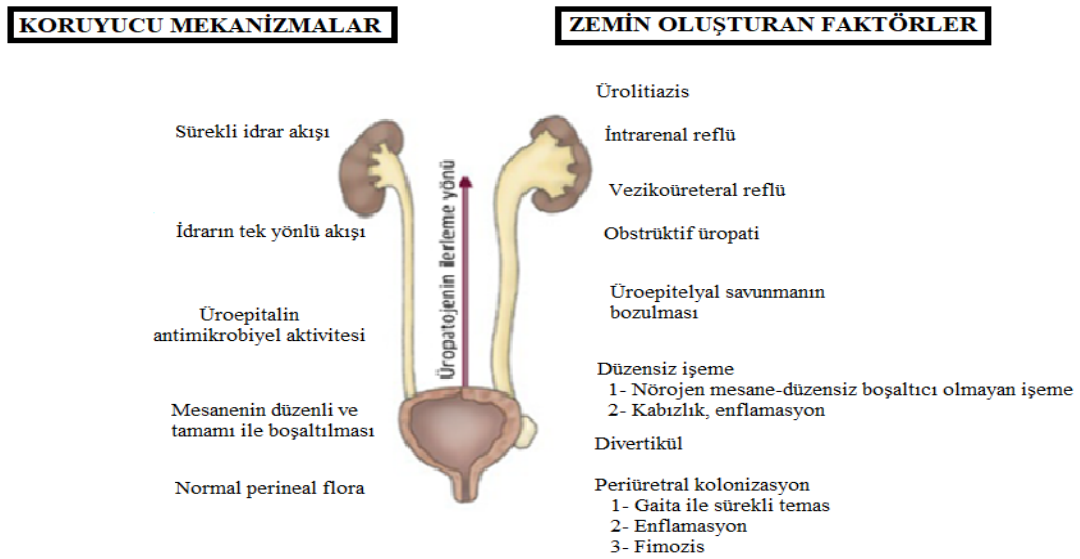
2.1.5. Patogenez ve Patoloji

Neredeyse tüm ÜSE'ler asendan enfeksiyon sonucu ortaya çıkar. Bakteriler fekal floradan ortaya çıkar, perinede kolonize olur ve mesaneye üretra yoluyla girer. Sünnetsiz erkeklerde bakteriyel patojenler, prepiyum altındaki floradan kaynaklanır. Bazı durumlarda sistit sonrası asendan enfeksiyon yolu ile piyelonefrit görülebilir [32]. Ateşi olan sünnetsiz erkek bebeklerde 4-8 kat daha fazla ÜSE prevalansı vardır. Bu farkı 2 mekanizma açıklar:

1. Sünnet derisinin mukozal yüzeyinin sünnetli penis üzerindeki keratinize deriye göre üropatojenik bakteri türlerini bağlama olasılığı daha yüksektir. Mukozanın keratinizasyonu büyük ölçüde 1 yaşında tamamlanır [33].
2. Üretral meatusun sıkı bir sünnet derisi ile kısmen tıkanması sünnetsiz erkeklerde daha yüksek olan ÜSE prevalansını açıklamaktadır [34, 35].

Böbrekteki papiller yapı, böbrek pelvisindeki idrarın toplayıcı tübüllere girmesini önleyen anti-reflü mekanizmasına sahiptir; ancak böbreğin üst ve alt kutuplarındaki bazı birleşik papillalar intrarenal reflüye neden olur. Enfekte idrar, böbrek hasarını tetikleyen immünolojik ve inflamatuvar yanıtı uyarır. Ateşli ÜSE sonrası akut piyelonefrit ve takiben renal skar olabilir. <2 yaş hastalar renal skar açısından yüksek riske sahiptir [32].

Kızlarda ÜSE genellikle bağırsak-mesane disfonksiyonu nedeniyle tuvalet eğitiminin başlangıcında ortaya çıkar. Tam boşalmayan mesane bakteriüriye neden olur. Yine aynı nedenle okul çağı çocuklarında okul tuvaletini kullanmama nedeniyle ÜSE'ye yatkınlık vardır. Özellikle nörojenik mesane disfonksiyonuna bağlı olarak temiz aralıklı kateterizasyona (TAK) ihtiyaç duyan hastalar sıklıkla, daha fazla antibiyotik direncine sahip organizmaların neden olduğu ÜSE riskine sahiptir. Kabızlık da benzer şekilde mesane disfonksiyonuna neden olduğundan ÜSE riskini artırır (Şekil 2.5) [32].



Şekil 2.5: İdrar Yollarını Enfeksiyondan Koruyan ve Invaziv Bakteriyel Enfeksiyon Oluşumunu Güçlendiren Anormalliklere Ev Sahipliği Yapan Faktörler [30]

ÜSE patogenezi kısmen bakteri yüzeyinde bulunan pili veya fimbriaların varlığına dayanır. Fimbrialar 2 tipten oluşur. Tip 1 fimbria E.coli'nin çoğu suşunda bulunur. Hedef hücrelere bağlanma D-mannoz tarafından bloke edilebildiğinden bu fimbrialara mannoz duyarlı denir. Bu fimbria tipinin piyelonefritte rolü yoktur [36].

Tip 2 fimbrianın bağlanması ise mannoz tarafından inhibe edilemez ve bunlar mannoz dirençli olarak bilinir. Bu fimbrialar sadece belirli E.coli suşlarında bulunur [37]. Tip 2 fimbria için reseptör, hem üroepitelyal hücre zarı hem de kırmızı kan hücrelerinde bulunan bir glikosfingolipittir. Bu fimbrialar P kan grubu eritrositler tarafından aglütine olabildikleri için P fimbria olarak bilinir. P fimbriyalı bakterilerin piyelonefrite neden olma olasılığı daha yüksektir. E.coli'nin piyelonefritojenik suşlarının %76-%94 ÜSE nedeni olan etken olduğu bildirilmiştir [38].

ÜSE için diğer konak faktörleri, labial adezyon, fimozis, anterior yerleşimli anüs, nörojenik mesane, detrüsr-sfinkter disgenезisi, mesanenin eksik boşalması gibi anatomik anormalliklerdir.

2.2. TANI

Çocuklarda ÜSE araştırılması;

1. Tanıyı doğrulamak
2. Neden olan organizmayı tanımlamak
3. Enfeksiyon bölgesini lokalize etmek ve akut piyelonefritli çocukları tanımlamak
4. İdrar yolu malformasyonlarını tanımlamak amacıyla önem taşır.

2.2.1. İdrar Tetkiki

Acil servis ve poliklinik başvurularında ÜSE düşündüren hastalardan ilk istenecek tetkiktir. 2007 yılında yayınlanan NICE (National Institute for Health and Care Excellence) kılavuzuna göre aşağıdaki özelliklere sahip süt çocuklarında ve çocuklarda idrar tetkiki değerlendirmesi önerilir:

- ÜSE belirti ve bulguları
- $\geq 38^{\circ}\text{C}$ nedeni açıklanamayan ateş (24 saat içinde idrar tetkiki yapılmalıdır.)
- Alternatif bir enfeksiyon odağının bulunduğu ama çocuğun genel durumunun düzelmediği durumlar (en geç 24 saat içinde idrar testi düşünülmelidir.) [22].

İdrar birçok farklı şekilde toplanabilir. Bunlar arasında kateterizasyon, suprapubik, orta akım ve poşet ile toplama yöntemleri yer alır. En anlamlı ve altın standart

toplama yöntemi kateterizasyon ve suprapubik aspirasyondur; ancak ikisi de ağrılı işlem olması nedeniyle aileler tarafından kabul edilmeyebilir. İdrar herhangi bir yöntemle toplandıktan sonra oda sıcaklığında 1 saat, buzdolabında ise 4 saat bekletilebilir. Bu süreleri aşan idrar analizleri yanlış sonuçlar doğurabilir [39].

Bulanık idrar piyüri ve ÜSE'nin bir göstergesi olabilir ve ebeveynler ÜSE başlangıcında anormal bir kokudan şikâyet edebilir; ancak Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ÜSE kılavuzuna göre tanı için renk ve koku dikkate alınmaz [15].

Gram boya ile boyanan santrifüjlenmemiş idrar slaydındaki bakterilerin saptanması, ÜSE'nin tanısı için altın standart olarak kullanılır. APA, piyüri ve bakteriüri bulguları birleştiğinde duyarlılık ve özgüllüğün artacağını göstermiştir [15]. Testin sınırlaması ise zaman alıcı olması ve gram boyama ile yapılan incelemenin tanımlanmasında uzmanlık gerektirmesidir.

Piyüri, ışık mikroskopunda yapılan incelemede; santrifüjlü idrar sedimentinde her büyük sahada 10 lökosit görülmesi (WBC/hpf) olarak tanımlanır. Tek başına ÜSE tanısında kullanılmaz; ancak piyüri yokluğunda ÜSE tanısı rastlantısalıdır. Santrifüj hızı, süresi, hacmi gibi değişkenler piyüri miktarını etkiler. Bazı klinik durumlarda bakteriyel enfeksiyon veya ÜSE kanıtı olmaksızın, steril piyüri veya idrarda lökosit atılımı görülebilir (Tablo 2.3) [19].

Tablo 2.3: Steril Piyüri Nedenleri [30]

1-	Tedavi edilmemiş ÜSE
2-	İnterstitial nefrit
3-	Renal tübüler asidoz
4-	Glomerulonefritler, özellikle akut post Streptokokkal glomerulonefrit
5-	Renal kistik hastalık
6-	Renal taş hastalığı
7-	Hidronefroz
8-	Apendisit
9-	Dehidratasyon
10-	Meatal veya üretral irritasyon
11-	Vajinit
12-	Yenidoğanlar
13-	Renal tüberküloz
14-	Egzersiz

Lökosit esteraz (LE), dipstik yöntemi ile idrarda lökosit varlığını araştırır. LE nötrofillerin içinde bulunur. ÜSE şüphesi olan hastalar için duyarlılığı %94, özgüllüğü %72'dir (Tablo 2.4) [15]. Askorbik asit, yüksek idrar proteini, glikozüri, ürobilinojen, gentamisin, nitrofurantoin, sefaleksim ve borik asit varlığı yanlış negatif testlere; imipenem ve klavulanik asit ise yanlış pozitif testlere neden olabilir [19].

Tablo 2.4: Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısı İçin Yapılan Tetkiklerde Duyarlılık ve Özgüllük [15].

Test	Duyarlılık (Aralık) %	Özgüllük (Aralık) %
Lökosit esteraz testi	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitrit testi	53 (15-82)	98 (90-100)
Lökosit esteraz ve Nitrit testi pozitifliği	93 (90-100)	72 (58-91)
Lökosit Mikroskopisi	73 (32-100)	81 (45-98)
Bakteri Mikroskopisi	81 (16-99)	83 (11-100)
Lökosit esteraz testi, Nitrit testi ve mikroskopi testi	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Nitrit testi, bakteriyel enzim nitrat redüktazın idrar nitratını çeşitli kimyasal yöntemlerle nitrite dönüştürmesine dayanmaktadır. İyi bir tarama testi olmasına rağmen, ÜSE için doğrulayıcı test olarak kullanılmaz [40]. Nitrit testi gram pozitif enfeksiyonları tanımlamaz; çünkü gram pozitifler nitrat redüktaz enziminden yoksundur. Ayrıca üriner nitratın nitrite bağlanması gram negatif enfeksiyon varlığında bile 4 saat gerektirir. Bu nedenle süt çocukluğu döneminde idrar tetkikinde nitritin saptanma olasılığı düşüktür [15].

2.2.2. İdrar Kültürü

ÜSE tanısını doğrulamak için altın standart idrar kültürüdür. İdrar toplama yöntemleri kültür sonucunu etkiler. Torbalı bir örnekten alınan pozitif bir kültür ÜSE için kanıt olarak kullanılamaz [15]. Bakteriyel kontaminasyon riskini azaltmak için suprapubik aspirasyon ve kateterizasyon yöntemi kullanılır. Suprapubik aspirasyon iğnenin mesaneye perkütan olarak yerleştirilmesi ile idrarın steril olarak toplanmasını sağlar. Yenidoğanlarda ve <2 ay bebeklerde mesane pelvik bir organdır; bu nedenle suprapubik aspirasyon bu aylarda kullanılır. Prosedürün başarısındaki en önemli ve tek faktör mesanenin aspirasyon sırasında palpe edilebilir

olup olmadığıdır. Kateterizasyon yöntemi ise süt çocukluğu döneminde en uygun yöntem olmakla beraber, daha büyük çocuklarda orta akım idrar ile idrarı temiz yakalama şansı olmayan, kooperasyonu bozuk hastalarda kullanılır [19].

Kateterize edilmiş bir idrar örneğinde mililitrede $\geq 10^5$ koloni (CFU/mL) tek bir bakteri türünün üremesi ÜSE'nin pozitif kanıtı olarak kabul edilir (Tablo 2.5). Suprapubik aspirasyonda tek bir patojen bakteri üremesi ÜSE için güçlü kanıttır. <24 ay hastalarda kateterize idrar kültüründe 50.000 CFU/mL koloni sayısı ile ÜSE tanısı konabileceği gösterilmiştir [41]. APA kılavuzları, piyüri olan hastalarda idrar kültüründe tek bir patojen koloni sayısı 50.000 CFU/mL üremeyi ÜSE'nin güçlü kanıtı olarak destekler [15].

Tablo 2.5: Pozitif İdrar Kültürü Kriterleri [15]

Toplama yöntemi	ÜSE tanısı için eşik koloni sayısı (CFU/mL)
Suprapubik aspirasyon	1.000 CFU/mL
Kateterizasyon	50.000 CFU/mL
Orta akım idrar	50.000 CFU/mL
Torba	Güvenilir değil

Tablo 2.5'te gösterilenden daha düşük koloni sayıları bazı klinik durumlarda ÜSE tanısı olarak kabul edilebilir. Bunlar arasında mevcut antibiyoterapi alan hastalar, enfekte idrarın ve bakterilerin mesaneye akışını önleyen tam üreter tıkanıklığı olan hastalar, sık idrara çıkma nedeniyle idrarın mesanede kalma süresi azalmış olan hastalar yer alır. Ayrıca Stafilokokkus saprofitikus gibi daha düşük kolonilerde ÜSE yapma olasılığı olan bakterilerde bu gruba dahil edilebilir [42].

Diğer taraftan bazı organizmaların <2 yaş çocuklarda klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Bunlara Laktobasillus, koagülaz negatif Stafilokoklar, Kornebakterium türleri örnek verilebilir [15].

2.2.3. Radyolojik İncelemeler

ÜSE'li hastalarda radyolojik incelemenin iki ana hedefi vardır:

- Üriner sistemde ÜSE'ye yatkınlık oluşturabilecek herhangi bir malformasyonu araştırmak

- Başka kanıt bulunmadığında akut piyelonefrit tanısı koymaktır [13].

2.2.3.1. Ultrasonografi

Böbrek ve mesane ultrasonografisi böbreklerin boyutunu ve şeklini, üreterlerin dilatasyonunu, dilatasyonunu ve anatomik anormallikleri gösterebilen invaziv olmayan bir testtir. Ayrıca anti-mikrobiyal tedavi ile düzelmeyen akut ÜSE’li çocuklarda böbrek veya perirenal abse, piyonefrozu tanımlayabilir. Renal skar ve VUR tanısında güvenilir olmasa da ilk ÜSE sonrası skar riskini tahmin etmekte yararlıdır [43].

2-24 aylık çocuklarda ilk ateşli ÜSE’ye neden olabilecek anatomik veya cerrahi durumların yalnızca %1-2 si böbrek ve mesane ultrasonografisi ile tespit edilebilir ve tedavi yöntemini değiştirebilir [15, 44]. Bu nedenle ultrasonografi (USG) şu çocuklara önerilir:

- <2 yaş ilk ateşli ÜSE
- Tekrarlayan ateşli ÜSE olan her yaştan çocuk
- Ailesinde böbrek veya ürolojik hastalık, büyüme gelişme geriliği veya hipertansiyon öyküsü olan her ÜSE’li çocuk
- Uygun anti-mikrobiyal tedaviye beklendiği gibi yanıt vermeyen çocuklar

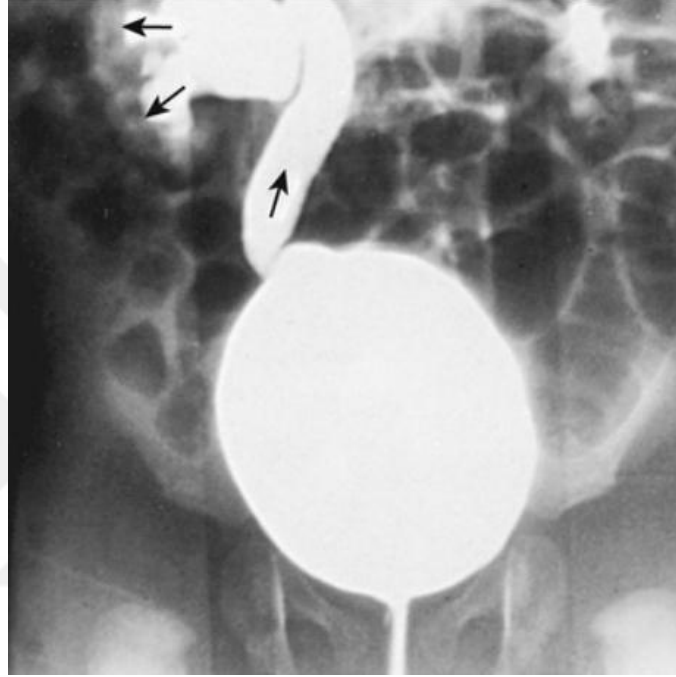
APA 2-24 ayda ilk ateşli ÜSE’de tüm hastalara USG önermektedir. Zamanlama klinik duruma bağlıdır. Hastalık alışılmadık derecede şiddetli olduğunda veya önemli klinik düzelme görülmediğinde, obstrüktif üropatiyle ilişkili renal veya perirenal apseler, piyonefroz gibi ciddi komplikasyonları tanımlamak için tedavinin ilk 2 gününde önerilir [15]. Önemli klinik iyileşme gösteren ateşli ÜSE’lerde görüntülemenin erken dönemde yapılmasına gerek yoktur; hatta E.coli’nin endotoksinlerinin akut enfeksiyon sırasında hidronefroz ile karışabilen dilatasyon oluşturması nedeniyle yanıltıcı olabilir [15, 45].

Başlıca avantajları hastaları radyasyona maruz bırakmaması ve skar riskini tahmin etmesidir [46].

2.2.3.2. İşeme Sistoüretrografisi (Voiding Sistoüretrografi)

İşeme sistoüretrografisi (Voiding sistoüretrografi) (VCUG) mesane ve üretra anatomisinin görüntülenmesini sağlar (Şekil 2.6). İlk ateşli ÜSE sonrası önerilmez.

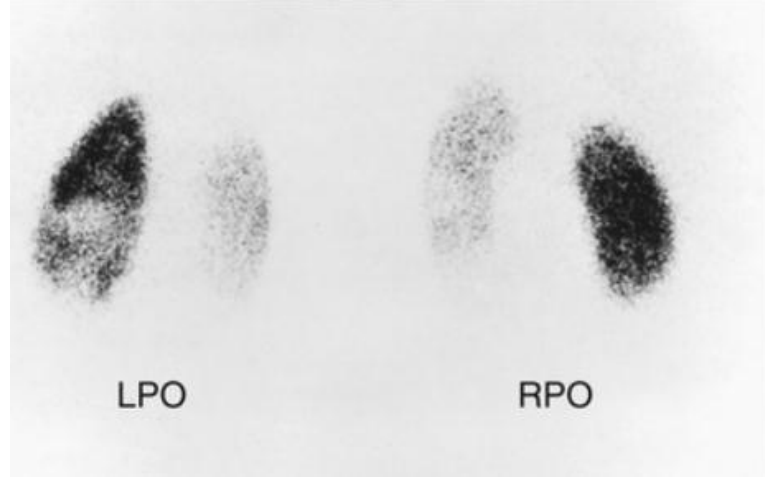
VCUG, USG’de hidronefroz, skar, VUR veya obstrüktif üropati gibi diğer atipik kompleks klinik durumları düşündürecek bulgular olduğunda endikedir [15].



Şekil 2.6: İntrarenal Reflü ve Üreteral Dilatasyon [30]

2.2.3.3. Dimerkaptosüksinik Asit Statik Böbrek Sintigrafisi

Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) statik böbrek sintigrafisi böbrekte fotopenik alanların görülmesini sağlar (Şekil 2.7). Fotopenik görülmeyen alanlar skarlaşmayı gösterir. Son 20 yılda piyelonefritik skarların ve reflü nefropatisinin değerlendirilmesinde kullanılır [47]. Ayrıca akut piyelonefriti tanımlamada eksik kanıt olduğunda da kullanılabilir [47, 48]. APA <2 yaş ateşli ÜSE sonrası gerekli taramalarda DMSA sintigrafisi önermemektedir [15].



Şekil 2.7: Bilateral Fotopenik Alanları Gösteren DMSA Böbrek Taraması [30]

2.3. TEDAVİ

ÜSE için anti-mikrobiyal tedavinin amacı; akut enfeksiyonu temizlemek, ürosepsisi önlemek ve böbrek hasarı olasılığını azaltmaktır. ÜSE için antibiyotik tedavisi seçimi, enfeksiyona neden olan bakteriye duyarlı, dar anti-mikrobiyal spektrumda, tedaviye toleranslı, düşük toksisiteli, ucuz ve güvenilir olmalıdır [19].

ÜSE'nin başlangıç antibiyotik seçimi genellikle ampiriktir. İdrar kültüründeki organizmanın duyarlılık paterni daha sonra uygun bir anti-mikrobiyal ajana geçişi yönlendirmek için kullanılır. Ampirik antibiyotik seçimi özellikle son 20 yılda toplumda ÜSE'ye neden olan organizmaların antibiyotik direnci göz önüne alınarak seçilir [49]. Üropatojenlerin %58'nin Ampisilin'e veya Amoksisilin'e dirençli olduğu bilinmekte olup, %5-36'sı Trimetoprim-Sülfametoksazol'e (TPM-SMX) karşı duyarlıdır. Antibiyotik direnci coğrafi bölgelere ve lokal antibiyotiğe göre değişir [50].

2.3.1. İlk 3 Ayda ÜSE Tedavisi

Ateşli ÜSE olan yenidoğan bebekler hastaneye yatırılmalı ve intravenöz tedavi almalıdır. Yenidoğanlarda bakteriyemi ve menenjit riski nedeniyle kan kültürü ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü ile bu hastalıklar dışlanmalıdır. Başlangıç parenteral ampirik tedavi <3 ay çocuklarda Ampisilin ve Gentamisindir. Bu ikili ampirik tedavi, B grubu Streptokok, Enterokok ve gram negatif organizmaları kapsayacak şekilde duyarlıdır [51].

2.3.2. İnfant ve Çocukluk Çağında ÜSE Tedavisi

3-24 aylık çocuklarda intravenöz antibiyotik tedavisi standart olsa da oral antibiyotikler özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler de tercih edilir. Toplam tedavi süresi 7-14 gün olmalıdır [15]. Oral Sefiksim, ateşli ÜSE olan daha büyük çocukları ve ergenleri tedavi etmek için kullanılır. Alternatif olarak 2-4 gün intravenöz antibiyotik sonrası oral antibiyotik tedavisi kullanılabilir. Özellikle süt çocukluğu döneminde yatış gerektiren durumlar mevcuttur. Yatarak tedavi edilmesini gerektiren belirli durumlar Tablo 2.6'da belirtilmiştir [15].

Tablo 2.6: Hastaneye Yatış Endikasyonları [15].

Hastaneye yatış endikasyonları
• 3 ayın altındaki infantlar • Klinik ürosepsis bulguları ✓ Toksik görünüm ✓ Hipotansiyon ✓ Uzamış kapiller dolum zamanı • İmmünyetmezlikli hastalar • Kusma ve oral alımın azalması nedeniyle oral tedaviyi kullanamayacak olma • Takip için uygun koşulların olmaması • Ayaktan tedaviye yanıt alınamamış olması

Tablo 2.7: Ampirik Antibiyotik Şeması [19]

Organizma	İntravenöz antibyoterapi
Gram negatif bakteriler	
• Enterobakteriler	Sefazolin 50 mg/kg/gün Sefuroksim 150 mg/kg/gün Sefotaksim 150 mg/kg/gün Seftriakson 50 mg/kg/gün Gentamisin 6-7,5 mg/kg/gün
• Genişlemiş spektrum Beta laktamaz (ESBL)	Meropenem 60 mg/kg/gün
• Pseudomonas aeruginosa	Seftazidim 150 mg/kg/gün
Gram pozitif bakteriler	
• Enterokok	Ampisilin 200 mg/kg/gün Vankomisin 40 mg/kg/gün
• Grup B streptokok	Ampisilin 200 mg/kg/gün Oksasilin 100 mg/kg/gün
• Stafilokok aureus • Stafilokok saprofitikus	Vankomisin 40 mg/kg/gün veya kültür sonucunda bulunan duyarlı antibyoterapi

2.3.4. Sistit Tedavisi

Komplike olmayan sistit tedavisinde oral antibiyotik tedavisi yeterlidir. Kısa süreli oral antibiyotiklerin, üriner sistem anomalisi olmayan çocuklarda güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi genellikle 3 gün civarında kullanılır. 3 günlük tedavide TPM-SMX etkili bulunmuştur [52].

2.4. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU KOMPLİKASYONLARI

2.4.1. Renal Skar

Akut piyelonefrit, tübülointerstitial nefrit ve böbrek skarı oluşturma potansiyeline sahiptir. Akut piyelonefrit sırasında konakçı yanıtı, tübüler hasar ve iskemi, renal parankimal skarların oluşmasına neden olur. DMSA böbrek taraması kullanılarak akut piyelonefritin neden olduğu böbrek hasarı %50-85 oranında tespit edilir. Tekrarlayan akut piyelonefrit ataklarında renal skar riski artar. Piyelonefritik renal skar sıklıkla böbreğin üst ve alt polünde görülür. Skar gelişen hastalarda kreatinin klerensi azalabilir; ancak kontralateral böbrek hipertrofisi gelişen hastalarda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) normal olabilir. Akut piyelonefritin erken ve etkin tedavisi renal parankimal hasarı önler ancak renal skar gelişimine etkisi çelişkilidir [53].

2.4.2. Hipertansiyon

ÜSE öyküsü olan hastalarda, hipertansiyon prevalansı %1,2-35 olduğu bildirilmiş olup bazı çalışmalarda renal skarlı hastalarda hipertansiyon prevalansının daha yüksek ve hipertansiyon için göreceli risk olduğu bildirilmiştir. Renal skar olanlarda olmayanlara göre hipertansiyon riski 2,9 kat fazla bulunmuştur [54].

2.4.3. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik piyelonefrit, çocuklarda son dönem böbrek yetmezliğinin nadir bir nedenidir. Yapılan bir çalışmada VUR ve ÜSE olan 226 çocuk erişkin döneme kadar takip edilmiş ve böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde hastaların %10'unda KBH geliştiği, %1,9'unda son dönem böbrek yetmezliği geliştiği belirtilmiştir [20].

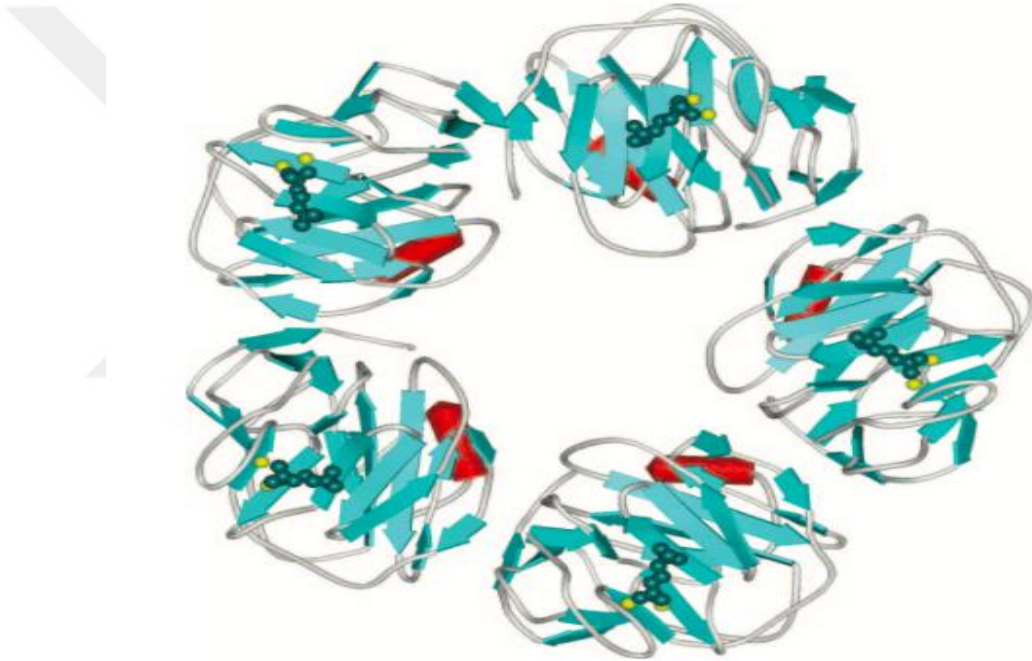
2.5. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONUNUN TANI VE TEDAVİSİNE YÖN VEREN, PROGNOZU ETKİLEYEN BİYOBELİRTEÇLER

Çocuklarda görülen bakteriyel enfeksiyonlar dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve çocukluk çağı ölümlerinin %60'ından sorumludur [55]. ÜSE ise tüm yaş gruplarında ateşin sık nedenlerinden biridir. Sık nedenler arasında yer alması nedeniyle çoğu zaman gereksiz antibiyotik kullanımına neden olur. Aynı zamanda ateşli ÜSE'ler de benzer şekilde çocuklarda sık görülen morbidite ve mortaliteye neden olan bir sorundur. Bu nedenle hastaların hızlı tanı ve tedavi almaları gerekir. Hem alt hem üst ÜSE'ler teşhisi, etkili tedavisi, sıklığı ve dünya çapındaki antibiyotik direncindeki artışları nedeniyle klinik uygulama açısından hala önemli zorluklar teşkil etmektedir. KBH da dahil olmak üzere uzun süreli sonuçların riski nedeniyle doğru bir tanı ve erken tedavi çok önemlidir. Enfeksiyonun yeri hızlıca tespit edilmelidir; ancak tanı klinik semptomlara dayanarak her zaman mümkün değildir. Tedavi seçimi, enfeksiyonun konumuna, şiddetine ve enfeksiyona neden olan patojene bağlıdır. Hastalığın tanısında altın standart idrar kültürü olmasına rağmen, kültür sonucu çıkana kadar ampirik antibiyoterapi başlanması bu bahsettiğimiz mortalite ve morbiditenin önüne geçilmesi açısından zorunlu olmakla beraber direnç profilinin gelişmesine de neden olmaktadır [56]. Ampirik antibiyoterapi seçiminde hastanın klinik durumunu yansıtan ve tedavi seçiminde rol oynayan birtakım biyobelirteçler yol gösterici olmaktadır [28]. Bakteriyel enfeksiyonun hızlı tanısı ve kötü prognozun erken değerlendirilmesi ÜSE için temeldir ve iyi bir biyobelirteçte aranan özelliklerdir.

2.5.1. C-Reaktif Protein

C-Reaktif Protein (CRP) 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından Pnömonokok enfeksiyonunun akut evresindeki hastaların serumlarında keşfedilmiştir. CRP homopentamerik protein yapıdadır, 206 aminoasitten oluşur ve kromozom 1'in uzun kolu üzerindeki 1q23.2 ile sentezlenir. CRP omurgalılarda ve bazı omurgasızlarda birçok homologa sahiptir ve Serum Amiloid A gibi yapısal olarak ilişkili diğer molekülleri de içeren pentraksin ailesinin bir üyesidir. Enfeksiyon durumlarında kalsiyumun tetiklemesi ile CRP mikroorganizmaların üzerindeki fosfokoline bağlanarak klasik kompleman yolunu tetikler (Şekil 2.8). CRP ilk önce monomerler

olarak sentezlenir ve ardından kaynak hücrenin endoplazmik retikulumunda pentamer olarak birleştirilir. CRP'yi tetikleyen bir durum olmayan dinlenme durumunda iken endoplazmik retikulumdan yavaşça salınır; ancak belirli bir seviyenin üzerine çıkmaz. CRP düzeylerinde esas olarak pro-inflamatuar sitokinlere, özellikle İnterlökin (IL)-6'ya ve daha düşük derecede IL-1 ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α 'ya yanıt olarak sentezde hızlanma görülür. CRP geninin transkripsiyonel indüksiyonu, karaciğerdeki hepatositlerde meydana gelir [57]. Düz kas hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler, lenfositler ve adipositler gibi diğer hücrelerde de salgılandığı bildirilmiştir [57, 58].



Şekil 2.8: Fosfokolin ile Kompleks Haline Getirilmiş C-Reaktif Proteinin Kristal Yapısı [59]

CRP'nin plazma konsantrasyonu inflammatuar bozukluklar sırasında en az %25 oranında artış gösterir. En yüksek CRP konsantrasyonları serumda bulunur ve bazı bakteriyel enfeksiyonlar CRP seviyelerini 1000 kata kadar yükseltir. CRP'yi tetikleyen etkenler son bulduğunda ise 18-20 saat içinde yarılanma ömrüne ulaşarak azalmaya başlar. Yaş, cinsiyet, sigara maruziyeti, vücut ağırlığı, kan lipid seviyeleri ve kan basıncı dahil olmak üzere temel CRP düzeylerini değiştirebilen birçok faktör vardır [57].

CRP'nin, gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları tahmin etmede daha hassas olduğu gösterilmiştir [60, 61]. Ayrıca CRP ve ateş arasında, ateşin karaciğerden IL-1 ve IL-6 salgılanmasını uyardığı; sonuçta CRP artışına neden olduğu bulunmuştur [60].

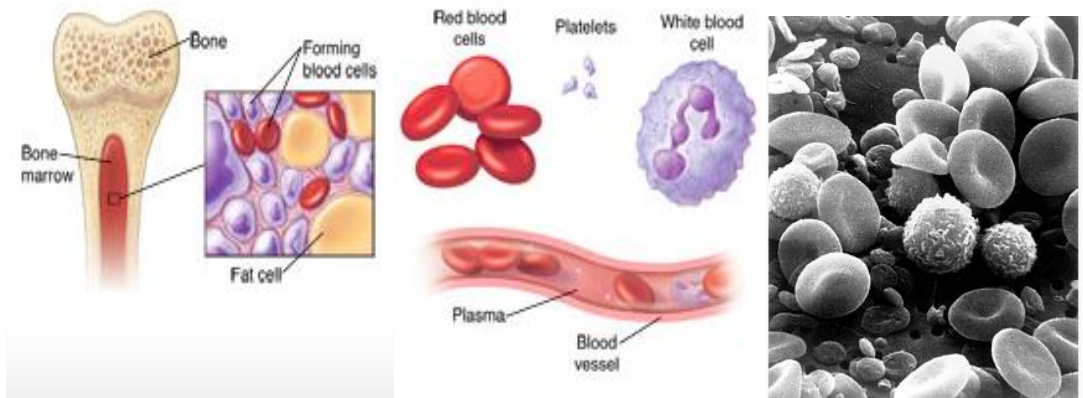
CRP düzeylerinin seri ölçümü, çocukluk çağı enfeksiyonlarında hastalık süreçlerinin izlenmesi için kullanılmaktadır [62].

Böbrek tutulumunun şiddeti analiz edildiğinde CRP seviyeleri ile pozitif bir korelasyon gösterilmiştir; ancak CRP seviyeleri renal lezyonu saptamada sınırlı klinik faydaya sahiptir. CRP seviyelerinin renal hasarı saptamada %31,7 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [63].

2.5.2. Kanda Lökosit Sayısı

Lökosit sayısı kan hücrelerinin %1'ini oluşturur. Çevreden gelen yabancı istilacılara karşı vücudun korunmasında rol oynayan bağışıklık sistemi hücreleridir. Tüm lökositler, hematopoietik kök hücreler olarak bilinen ve kemik iliğinde bulunan multipotent hücrelerden üretilir. Lökositler, kan ve lenfatik sistem dahil tüm vücutta bulunur [64] (Şekil 2.9). Lökositler fiziksel ve işlevsel özelliklerine göre beş ana türe ayrılır; nötrofil, eosinofil, bazofil, lenfosit ve monosit olarak isimlendirilir.

Kan lökosit sayısı genellikle herhangi bir enfeksiyonun göstergesidir ve geçirilen enfeksiyonun türünden bağımsız olarak vücuttaki alarm sistemidir [65]. Enfeksiyona karşı karakteristik bir yanıt modeli nötrofilik lökositozdur. Çocuklarda nötrofilik yanıt erişkinlerden daha sıktır [62].

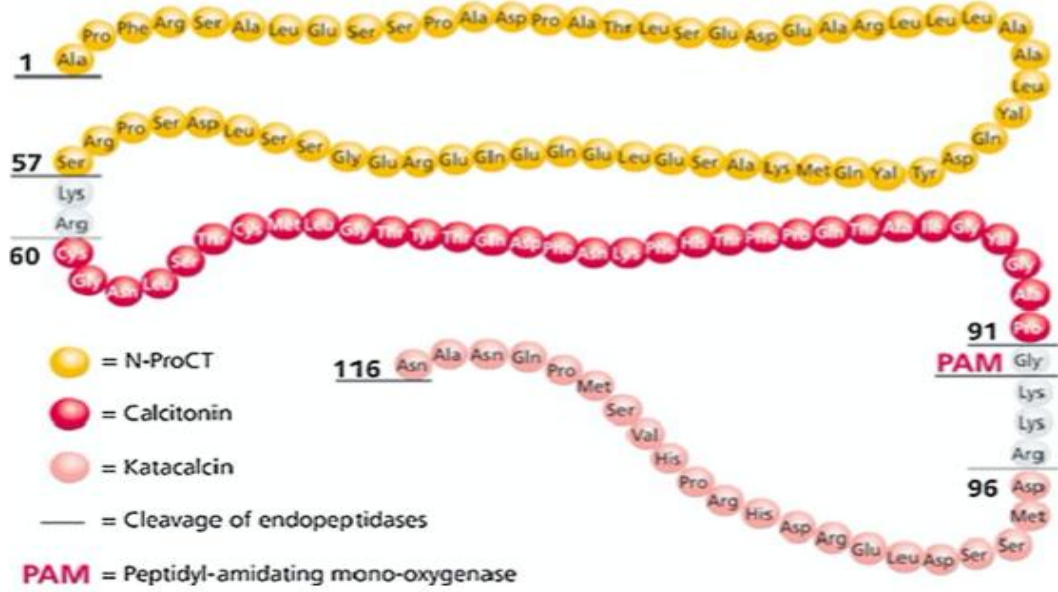


Şekil 2.9: Lökositlerin Üretim Şeması ve Damar İçi Elektronik Mikroskopik Görüntüsü [58]

Literatür, WBC'nin $>10.000 \times 10^3/uL$ olmasının olası ÜSE teşhisi için makul ölçüde duyarlı; ancak özgüllüğünün düşük olduğunu göstermiştir. $WBC > 10.000 \times 10^3/uL$ ile tedaviye başlamanın gereksiz tedavi verilmesine yol açacağı düşünülmektedir. [66].

2.5.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 20 yıl önce bakteriyel enfeksiyonun potansiyel bir belirteci olarak tanımlandı. PCT konsantrasyonlarının ilk raporu, 1993 yılında Assicot tarafınca yapıldı [67]. PCT, tiroid bezinin Parafoliküler C hücrelerinden fizyolojik olarak salınan ve 116 amino asitten oluşan bir kalsitonin prohormonudur (Şekil 2.10). PCT artmış serum iyonize kalsiyum seviyelerine yanıt olarak, kalsitonine bölünür, bu sayede serum kalsiyumu azaltılır. PCT kalsitoninin öncüsü olmasına rağmen, biyolojik davranışları belirgin şekilde farklıdır. Bununla birlikte septik hastalarda hipokalsemi sıklıkla görülür; ancak kalsiyum ve PCT seviyeleri arasında ilişki yoktur. PCT'nin sepsis sırasında kalsiyum metabolizmasındaki varsayımsal etkisi, PCT ve kalsitoninin yapısal benzerliğine dayanmaktadır. PCT, CALC1 geni tarafından kodlanır, fizyolojik koşullar altında sadece nöroendokrin dokulardan salgılanır. Tiroidektomi geçiren hastalarda görülen yüksek PCT seviyeleri tiroid dışı bir köken olduğunu göstermiştir. Kesin kaynak bilinmemekle beraber karaciğer, akciğer, böbrek ve testis gibi diğer dokularda da PCT'nin mRNA'sı tespit edilmiştir [68].



Şekil 2.10: Prokalsitonin Yapı ve Sentez: Prokalsitonin (PCT), Kalsitonin öncüsüdür. İnsan genomunun 11. Kromozomu üzerindeki CALC-1 geni üzerinden salgılanır. İlk ürün pre-prokalsitonindir ve ilerleyen modifikasyonlar ile PCT sentezi gerçekleşir [68]

Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki PCT seviyeleri çok düşüktür, tipik olarak 0.1 ng/mL'nin altındadır [68]. PCT, fizyolojik olmayan bakteriyel enfeksiyon gibi durumlarda ise nöroendokrin olmayan dokulardan abartılı olarak normalin 100 veya 1000 katı olarak salgılanır. PCT'nin inflamasyondaki rolü tam olarak bilinmemekle beraber, artan düzeyleri semptomların kötüleşmesi ve mortalite ile ilişkilidir [69, 70]. PCT'nin Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromunun (SIRS) tanımlanmasında kullanılan kriterlerden daha üstün prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir [68, 71]. PCT konsantrasyonu bakteriyel enfeksiyona sekonder olarak 3-4 saatte yükselir, yaklaşık 6 saatte zirveye ulaşır ve 24 saatte plato çizer. Yarılama ömrü 25-30 saattir [72]. Hormonal aktiviteden yoksun PCT seviyeleri, septik şok gibi ciddi enfeksiyonları olan hastalarda yükselir; ancak viral kaynaklı enfeksiyöz durumlarda normaldir. PCT'nin plazma konsantrasyonları bakteriyel endotoksinlere yanıt olarak yükselir. Bu artışın mikrobiyal invazyonun şiddeti ile ilişkili olduğu görülmektedir [67]. Serum PCT konsantrasyonunun yol göstericiliği doğrultusunda hastalarda antibiyotik kullanımında önemli ölçüde azalma görülmüştür [73, 74]. Ayrıca PCT, antibiyotik tedavisi süresince hızlı bir şekilde düşer ve tedaviye yanıtı kontrol etmek amacıyla pratiklik sağlar [68].

Akut piyelonefritin doğru tanısı ve erken tedavisi böbrek skarlaşması ve daha sonra ikincil hipertansiyon ve böbrek yetmezliği riski nedeniyle önemlidir [63].

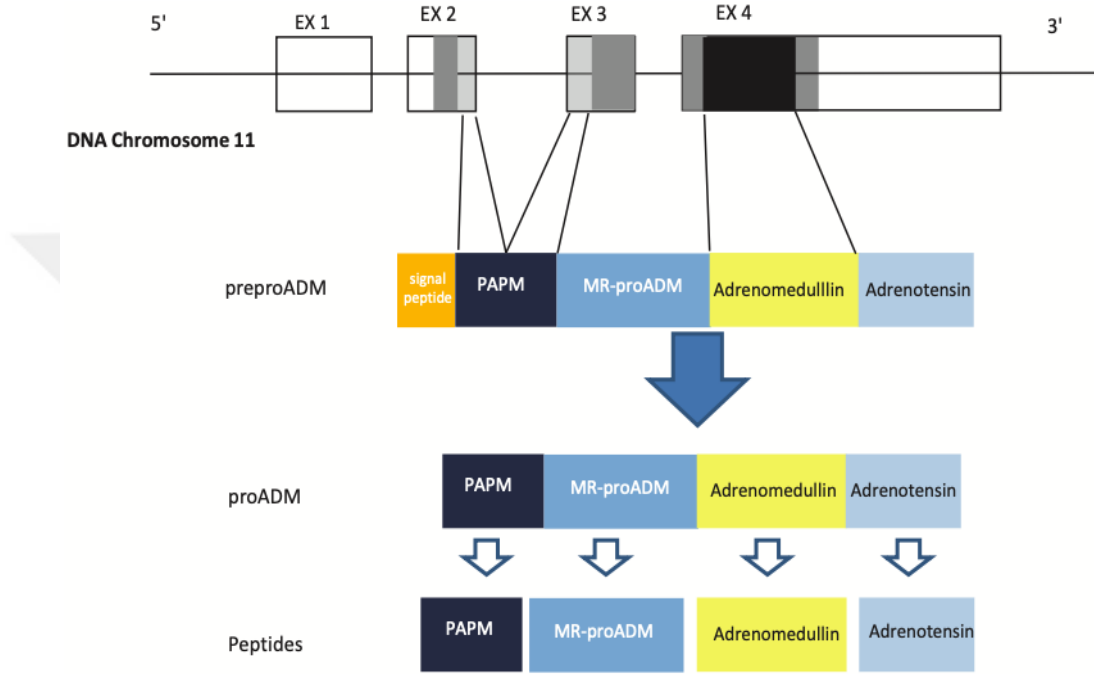
DMSA sintigrafisi akut piyelonefrit ve böbrek parankimal hasarının derecesi ve ilerlemesinin tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir; ancak testin tüm merkezlerde kolayca erişilebilir olmaması, hastaları radyasyona maruz bırakması ve pahalı olması yaygın kullanımını sınırlandırır [47]. 100 İtalyan çocuk üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, DMSA sintigrafisinde böbrek skarları gelişen hastalar, normal veya hafif böbrek tutulumu olan çocuklarla karşılaştırıldığında skarlı hastalarda PCT düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışma, akut piyelonefritin öngörülmesinde 0,8 ng /mL veya daha yüksek prokalsitonin değerlerinin %83,3 duyarlılığa ve %93,6 özgüllüğe sahip olduğu sonucuna varmıştır [63]. Benzer şekilde, pediatrik literatürdeki PCT meta-analizleri PCT'nin renal skarla ilişkili olduğunu göstermiştir [75].

2.5.4. Mid-Regional Pro-Adrenomedüllin

Son yıllarda, fizyolojik stres sırasında kalp, adrenal medulla, akciğerler, böbrekler ve vasküler endotel tarafından üretilen ve peptik yapıda olan Adrenomedüllin (ADM) üzerinde çalışılmaktadır. ADM ilk kez 1993 yılında insan feokromositoma dokusunda keşfedildi. Başlangıçta vazodilatör özellikleri açısından incelenmiş olup yakın zamanlarda inflamatuvar yanıtta merkezi bir rol aldığı gösterildi. Lipopolisakkarit ve pro-inflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-1 β 'nin çeşitli dokulardan ADM gen ekspresyonunu arttırdığı görüldü [55]. Steroidler, tiroid hormonları, Anjiotensin 2, Noradrenalin, Substans P, Endotelin 1, ve Bradikinin gibi hormonlar ADM'nin üretimini ve salgılanmasını uyarır. ADM'nin kan dolaşımına salınımı vasküler tonusu korur, organ perfüzyonunu garanti altına alır ve immunmodülasyonu düzenler [76].

ADM; kemik, adrenal korteks, böbrek, akciğer, kan, yağ dokusu, ön hipofiz, talamus ve hipotalamus gibi dokulardan sentezlenir. Böbreklerde glomerüler, kortikal ve medüller toplayıcı tübüllerde ADM sentezlenir. Endotelial hücre kültüründe ADM'nin mRNA sentezi, adrenal bezdekinden 20-40 kat fazladır. Ayrıca ADM, ter, gözyaşı, süt ve akciğer sekresyonu gibi dış salgılarda da bulunur. Dış salgılarda bulunması patojenlere karşı bir koruma fonksiyonu olduğunu gösterir [77]

ADM, kalsitonin geni ile ilgili peptit ailesinin üyesidir. ADM geni 11. Kromozomun kısa kolunda bulunur. 4 ekzon ve 3 introndan oluşur. Daha sonra mRNA, 185 aminoasitten oluşan ve bir preprohormon olan preproadrenomedüllinin salınmasını sağlar. Proadrenomedüllin (ProADM) 48 aminoasitten oluşur ve sinyal peptidin, preproadrenomedüllini parçalaması ile oluşur (Şekil 2.11).



Şekil 2.11: ProADM Sentezinin Şematik Gösterimi [77]

ProADM, ADM'nin orta bölgesinde bulunması nedeniyle Mid-Regional Proadrenomedüllin (MR-proADM) adını alır ve ADM ile eşmolar olarak salınır; ancak ADM proteazlar tarafınca hızla degrade edilir. Plazma yarı ömrü 22 dakika kadar kısa bir süredir, bu durum ADM'nin kan seviyelerinin zor ölçülebilir hale gelmesine neden olur. MR-proADM dolaşımında daha yüksek stabilite gösterir ve kolayca tespit edilebilir [77].

Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında vasküler endotelin koruyucu bariyer bütünlüğü bozulur. Endotel disfonksiyonu, enfeksiyon ve inflamasyonun temelini oluşturan en önemli patolojik faktörlerden biridir. ADM, endotel bariyerinin ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynayan anahtar bir hormondur. ADM, parasellüler geçirgenliği ve ödem oluşumunu önleyerek aktin-miyozin bazlı endotelial hücre kasılmasını inhibe eder [78].

ProADM'nin ise temel biyolojik etkileri arasında; vazodilatasyon, pozitif inotropik ve diüretik etki, bronkodilatasyon, insülin, aldosteron ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) inhibisyonu bulunur. Anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuar etkileri organizmanın bakteri istilasına karşı savunma mekanizması sırasında ortaya çıkar. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere ve Candida Albicans'a karşı güçlü mikrobisidal etkiye sahiptir. Bu aktiviteyi ise membran geçirgenliğini değiştirerek ve hidrofilik kanalları açarak gerçekleştirirler [77]. ProADM seviyeleri, sistemik inflammatuar yanıt sendromu (SIRS) ve organ disfonksiyonu olan hastalarda enfeksiyöz kökenin belirlenmesine yardımcı olur; çünkü bu hastalarda, sağlıklı hasta grubuna göre 10 kat yükseliş gösterir. Yapılan çalışmalar, ProADM'nin hastalık şiddeti ve mortalite riski açısından önemli bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur. ProADM kinetiklerindeki değişiklikler, devam eden antimikrobiyal tedaviye rağmen tedavi başarısızlığı riski taşıyan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır [79].

Çalışmalara bakıldığında, hastaların hastane başvurusu sırasında ProADM düzeyleri ile hastane kalış süresi, bakteriyemi, ilk intravenöz tedavi ve iyileşme süreleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu görüldü. Tedavinin 3. Gününde verilen yanıtı bakıldığında ise bakteriyemi ile korele olarak ProADM seviyelerinde düşme görülmüştür [7].

Yetişkin popülasyonda, sepsis ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ADM ve ProADM düzeylerinin hızla yükseldiği, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve organ yetmezliği ile mortalite riskini gösterdiği bilinmesi nedeniyle son yıllarda akut faz reaktanı olarak tercih edilmektedir [80]. Literatürde yetişkin popülasyonda ProADM çalışmaları oldukça fazla iken pediatrik veriler sınırlıdır [55].

ÜSE'nin karmaşıklığı ve hasta popülasyonlarının farklılığı nedeniyle, tedavinin etkinliği hakkında daha kesin bilgi elde etmek için biyobelirteç kombinasyonları gereklidir. Biyobelirteçler, daha ileri ve hedefe yönelik tedavilere fayda sağlamak, tedaviye ihtiyaç duyan popülasyonu daha iyi ve hızlı sınıflama yapabilmek için kullanılır. Biyobelirteçlerin amacı gerçek zamanlı ölçümleri ile doğru tedavi sağlayarak mortalite ve morbiditenin önüne geçmektir [78].

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Eylül 2019 – 1 Eylül 2020 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Süt Çocuğu Servisi ve Çocuk Nefroloji Servisinde yatmakta ve üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastalarda, tanı sırasında akut faz reaktanı olarak kullanılan Proadrenomedüllinin, Prokalsitonin, C-Reaktif Protein ve kan lökosit sayısı ile karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma tek merkezli, ileriye dönük, kontrollü olarak planlandı. Çalışma kapsamına alınan hastaların klinik ve laboratuvar verileri tıbbi kayıtları gözden geçirilerek toplandı ve çalışma anketine kaydedildi (Ek A). Sorumlu hekimlerin kararı doğrultusunda istenen tetkikler kanda lökosit sayısı, CRP, PCT'ye ek olarak ProADM için 1 mL kan örneği ayrıldı. Hastalara ek girişimde bulunulmadı.

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (30.10.2019 tarih ve 2019/0335 sayılı karar) (Ek B). Çalışma kapsamına alınmadan önce tüm hastaların ebeveynleri çalışmanın amacı ve yapılacak izlem konusunda detaylı olarak bilgilendirilerek gönüllü onam formları alındı.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ

Hasta grubu:

1. 1 ay- 18 yaş arasında olan
2. Üriner sistem enfeksiyonu tanısının kriterlerine uyan;
 - Ateş $>38^{\circ}\text{C}$,
 - Bir veya daha fazla üriner sistem enfeksiyon semptomları (karın ağrısı, kusma, idrarda kötü koku, zor idrar yapma),
 - Tam idrar analizinde nitrit pozitifliği ve/veya lökosit esterase pozitifliği ve/veya >4 lökosit (WBC/hpf) olan,

- Kateter (süt çocuğu) ve orta akım idrar (büyük çocuk) ile alınan idrar kültüründe 50.000 CFU/mL tek patojen bakteri üremesi olan,
3. Çalışma ve kontrol grubunda gönüllülük esası temel alınarak ailelerden onam alınan hastalar olarak belirlendi.

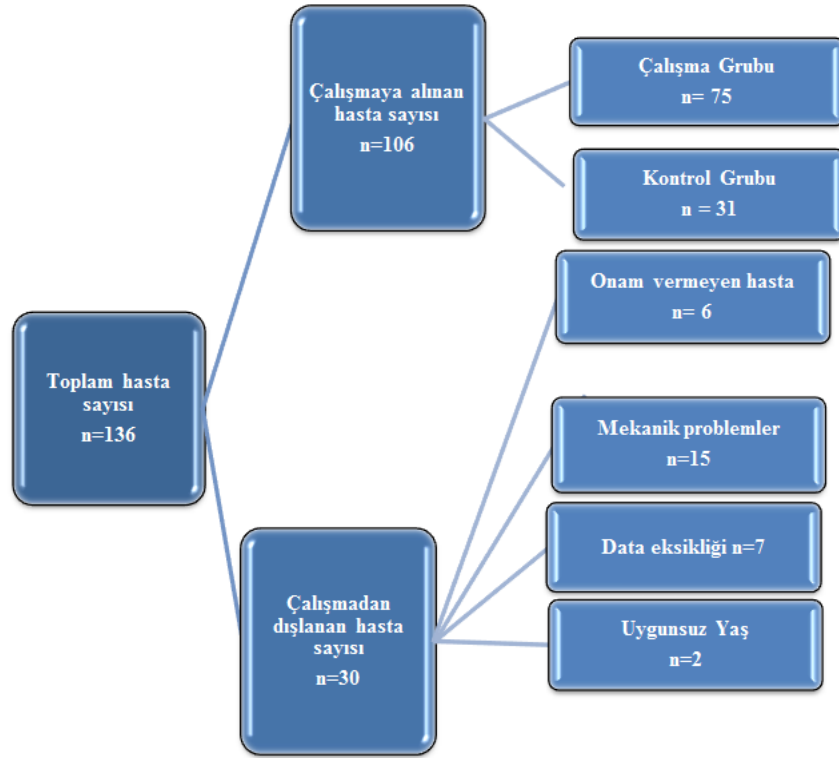
Kontrol grubu:

1. Hastanemiz çocuk polikliniklerine başvuran sağlam çocuk takibi açısından takip ve tetkik edilen hastalar arasından seçildi.
2. Hastalardan kan tetkiki alınması sırasında 1 ml kan örneği ayrıldı. Hastalara ek girişimde bulunulmadı. Bu kan örnekleri 1000xg'de 15 dakika boyunca santrifüjlendi. Serum ayrıldı ve -80°C'de saklandı.

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ

1. 1 aydan küçük, 18 yaşından büyük olan,
2. Üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle son 10 gün içinde antibiyotik tedavisi alan,
3. Üriner sistem enfeksiyonu bulguları olmasına rağmen idrar kültüründe üreme olmayan,
4. Kontrol grubundaki hastalarda altta yatan hastalığı olanlar, ÜSE öyküsü bildirenler, son 10 gün içinde antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalar,
5. Aile onamı alınmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya 136 hasta dahil edildi ve bu hastalardan 30'u çalışma kriterlerini karşılamadığından dışlandı. Sonuç olarak çalışma ölçütlerine uyan ve gerekli tüm verileri eksiksiz olarak tamamlanan 106 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 75'i hasta grubu olup 31 tanesi kontrol grubudur (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Çalışmanın Dizayını

3.3. TANIMLAR

3.3.1. Üriner Sistem Enfeksiyonu

Çalışmaya alınan hastalarda APA kriterleri temel alınarak; Ateş $>38^{\circ}\text{C}$, bir veya daha fazla ÜSE semptomları (karın ağrısı, kusma, idrarda kötü koku, zor idrar yapma), tam idrar analizinde nitrit pozitifliği ve/veya lökosit esteraz pozitifliği ve/veya >4 lökosit (WBC/hpf) ve kateter (süt çocuğu) veya orta akım idrar (büyük çocuk) ile alınan idrar kültüründe 50.000 CFU/mL tek patojen bakteri üremesi olan hastalar ÜSE tanısı aldı. [15].

Yatış süresi (gün): Tedavinin başladığı 1.günden itibaren tedavi bitimi olarak belirlenen 7-10 gün arası taburcu olana kadar geçen süre olarak alındı.

3.4. HASTA VERİLERİNİN KAYDEDİLMESİ VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Çalışma kapsamına alınan hastaların klinik ve laboratuvar verileri, tıbbi kayıtları gözden geçirilerek toplandı.

Tüm hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra; başvuru semptomları beslenmede azalma, karın ağrısı, idrarda yanma, ateş $>38^{\circ}\text{C}$, huzursuzluk, bulantı/kusma, kanlı idrar yapma başlıkları altında sorgulandı ve çalışma anketine kaydedildi (Ek A).

Hastaların kimlik bilgileri ve başvuru zamanları ile beraber başvuru öncesinde başka bir sağlık kuruluşuna başvurup başvurmadıkları sorgulandı. Son 10 gün içinde antibiyotik kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar hastane yatışından tedavi bitimine kadar olan süre boyunca izlendi. ÜSE tanı kriterlerine uyan tüm hastalara ampirik antibiyoterapi başlandı. Hastaların takiplerinde idrar kültürü antibiyogram sonuçlarına göre uygun tedavileri düzenlendi. Anti-mikrobiyal tedaviye başlamadan önce WBC, PCT, CRP, böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), tam idrar tetkiki ve idrar kültürü alındı. ProADM için 1 mL kan örneği ayrıldı. Hastaların taburculuk (tedavinin 7-10 gününde) öncesinde tedaviye yanıtını değerlendirmek amacıyla bu tetkikler tekrarlandı ve ProADM'nin tedaviye yanıtını değerlendirmek için 1 mL kan örneği alınarak uygun koşullarda saklandı.

3.5. LABORATUVAR ANALİZİ

Hastalardan tanı sırasında kan lökosit sayısı için 1 mL, CRP için 1 mL, PCT için 1 mL ve ProADM için 1 mL olmak üzere toplam 4 ayrı tüpe 4 mL kan örneği alındı.

3.5.1. Kan Lökosit Sayısı Ölçüm Tekniği

Kan lökosit sayısı empedans ve optik saçılma yöntemi ile sayıldı. Lökosit formülünü cihazlar yaptıkları grafiklerden hesaplamaktadır. Formül lenfosit, monosit, bazofil ve eosinofil olarak ayrı ayrı ölçüm vermektedir. Lökosit numuneleri Laser flow sitometri yöntemi ile Mindray BC_6800 cihazlarında çalışıldı.

3.5.2. C-Reaktif Protein Ölçüm Tekniği

Hastalardan alınan CRP numuneleri Biyokimya Laboratuvarında türbidimetrik yöntemle Abbott Architect C8000 cihazlarında çalışıldı.

3.5.3. Prokalsitonin Ölçüm Tekniği

Hastalardan alınan PCT numuneleri Biyokimya Laboratuvarında Enzim Bağlantılı Floresan test (ELFA) yöntemi ile Biomerieux vidas 3 cihazlarında çalışıldı.

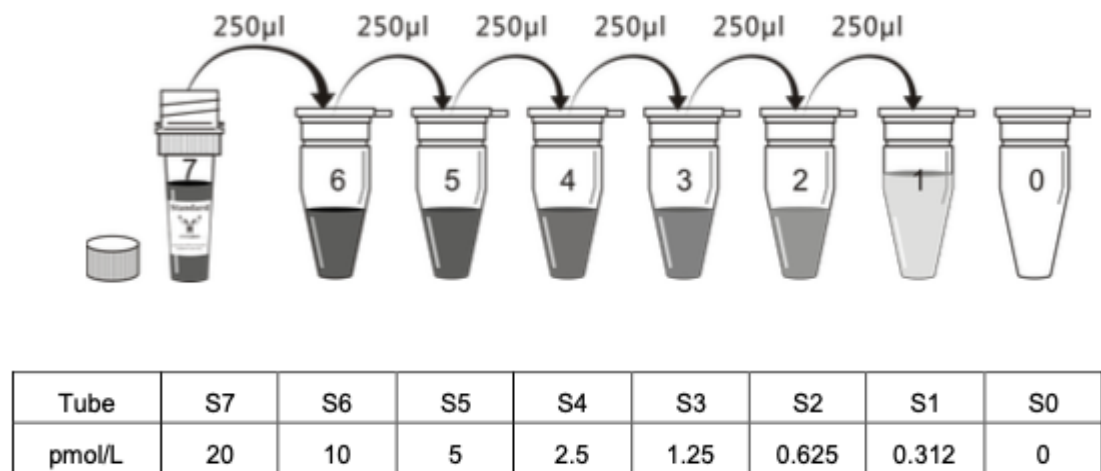
3.5.4. Proadrenomedüllin Ölçüm Tekniği

ProADM ölçümünde kantitatif bir yöntem olan sandviç enzim immunoassay tekniği kullanıldı. Cusabio firmasına ait olan kit, Farmasina Firması tarafından sağlandı. Kitin ProADM algılama aralığı 0.312 pmol/L-20 pmol/L idi.

- Hastaların tanı anında ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla alınan kan numuneleri santrifüjlenmeden önce 4°C’de bir gece bekletildi. Numuneler 1000xg’de 15 dakika boyunca santrifüjlendi. Serum ayrıldı ve -80°C’de saklandı.
- Hemoliz olmamasına özen gösterildi. Hemolizli numuneler çalışmaya dahil edilmedi.
- Test için uzun süre saklanmayan taze numuneler alındı. Cusabio veri sayfasında uzun süre bekletilen numunelerde denaturasyon meydana gelebileceği ve sonuçta yanlış sonuçlar çıkabileceği belirtilmesi nedeniyle, numuneler önerilen -80°C’de en fazla 2 ay bekletilerek bu süre zarfı içinde çalışıldı.
- Testten önce, serum örnekleri 1:400 oranında seyreltici ile seyreltildi.

3.5.4.1. Standart Hazırlanması

Standart, kit içinde bulunan kendi içinde özel, sonuç verebilmek açısından denenmiş değerler içeren şişedir. Her standart şişe kendine has konsantrasyonlar içerir. Bu konsantrasyona karşılık okunan değerler bir grafik oluşturur ve sonuçlar bu grafiğe göre belirlenir. (Şekil 3. 13)

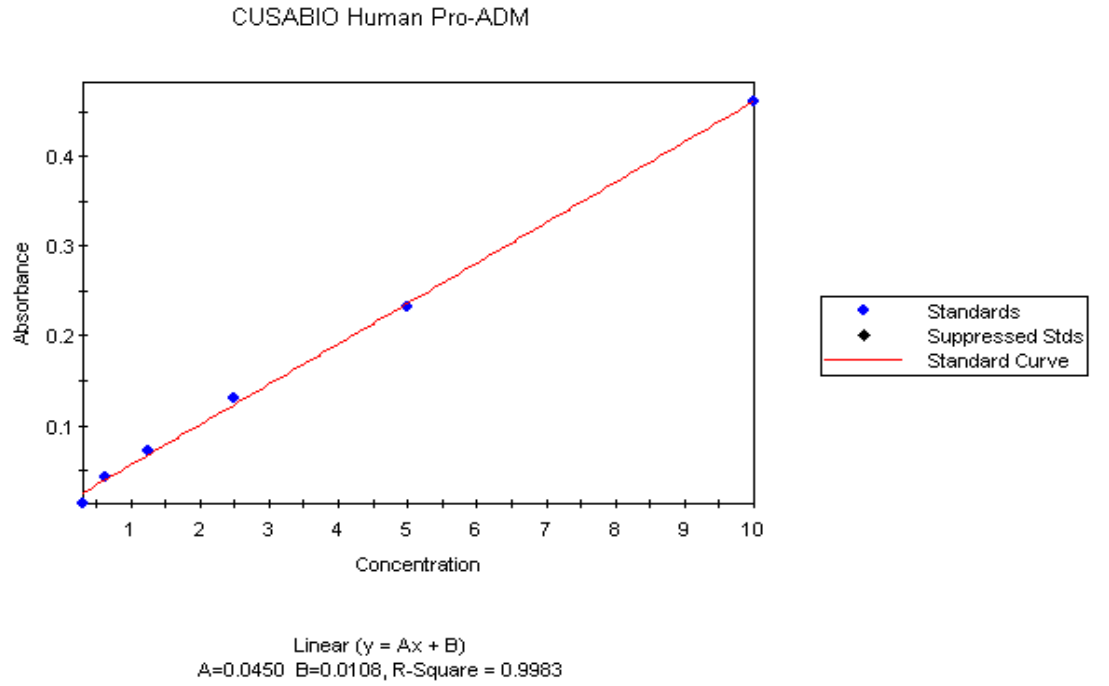


Şekil 3.2: Standart Şişenin Hazırlanma Yöntemi [80]

Standart şişe 30 saniye 6000-10000 rpm’de santrifüjlendi. Standart 1,0 ml örnek seyreltici ile sulandırıldı. Tam sulandırmayı sağlamak için standart hafifçe karıştırıldı ve 15 dk beklendi. Her tüp 250 µl örnek seyreltici ile pipetlendi. Stok çözeltisinden 250 µl seyreltme işlemi için ilk tüpe eklendi, karıştırıldı, sırasıyla sonraki tüplere aktararak seri dilüsyon yapıldı ve tüm standartlar hazırlandı.

3.5.4.2. Çalışma Prosedürü

1. Kullanmadan önce tüm reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. Testten önce çözüldükten sonra numuneler tekrar santrifüjlendi.
2. Kit üzerinde bulunan kuyucuk başına 100 µl standart ve seyreltilerek hazırlanmış 100 ml numune eklendi. Yapışkan şerit ile kapatıldı. 37 °C’de 2 saat boyunca inkübe edildi. Test edilen standartları ve numuneleri kaydetmek için bir plaka düzeni sağlandı.
3. 2 saat inkübasyondan sonra kuyulardaki sıvılar boşaltıldı, yıkama yapılmadı. Her kuyuya 100 µl biotin-antikör eklendi. Yeni bir yapışkan şerit ile kapatıldı. 37 °C’de 1 saat daha inkübe edildi. Aspirasyon ve 3 defa yıkama işlemi yapıldı.
4. Her kuyuya 100 µl Horse Radish Peroxidase (HRP)- avidin eklendi. Yeni bir yapışkan şerit ile kapatıldı. 37 °C’de 1 saat inkübe edildi. Aspirasyon ve 5 defa yıkama işlemi yapıldı.
5. Her kuyuya 90 µl TMB substrat eklendi. 37 °C’de 30 dk inkübe edildi. Işıktan korundu.
6. Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. Tam olarak karıştırıldı.
7. 450 nm’ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanılarak her kuyucuğun optik yoğunluğu için 5 dakika beklendi ve sonuçlara ulaşıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3: ProADM Sonuçları Standart Eğrisi

3.5.5. Tam İdrar Tetkiki Ölçüm Tekniği

Hastalardan alınan idrar örnekleri Biyokimya Laboratuvarında strip ve mikroskopi yöntemi ile Labumat urised 3 cihazlarında çalışıldı.

3.5.6. İdrar Kültürü İnceleme Tekniği

Hastalardan alınan idrar örnekleri Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında kromojenikagar (Chrom ID, Biomerieux, Fransa) ve %5 koyun kanlı agar (COS, Biomerieux, Fransa) besiyerlerinde 36 C'de 24 saat inkübe edildikten sonra elde edilen izolatlar MALDI-TOF yöntemi ile (VITEK-MS, Biomerieux, Fransa) tanımlama işlemi yapıldı.

İzolatların Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK) değerleri otomatize antibiyotik duyarlılık cihazı (VITEK-2 Compact, Biomerieux, Fransa) kullanılarak saptandı. Elde edilen mikroorganizmaların MIK değerleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine göre yorumlandı.

3.6. AKUT FAZ REAKTANI DÜZEYLERİ

Prokalsitonin düzeyi: Biyokimya laboratuvarında çalışılan PCT değerlerine göre;

- <0,05 ng/mL normal
- 0,05-0,5 ng/mL lokalize enfeksiyon
- 0,5-2 ng/mL sepsis
- 2-10 ng/mL ciddi sepsis
- >10 ng/mL septik şok olarak belirlenmiştir.

Pro-Adrenomedüllin düzeyi: Kitin ProADM algılama aralığı 0.312 pmol/L-20 pmol/L'dir.

C-Reaktif Protein düzeyi: CRP için referans aralığı 0-0,5 mg/dl'dir.

Kan Lökosit sayısı: Çalışmamız için belirlenen çocuk yaş grubunda referans aralığı 4.000-12.000 $10^3/uL$ 'dir.

3.7. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin ilk ve son ölçümlerinin değerlendirilmesinde Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin değerlendirilmesinde ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Parametreler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

Korelasyon katsayısının (r) değerlendirilmesi aşağıdaki ölçüte göre yapılır:

0 - 0,25	Çok zayıf
0,26 - 0,49	zayıf
0,50 - 0,69	orta
0,70 - 0,89	iyi
0,90 - 1,00	çok iyi

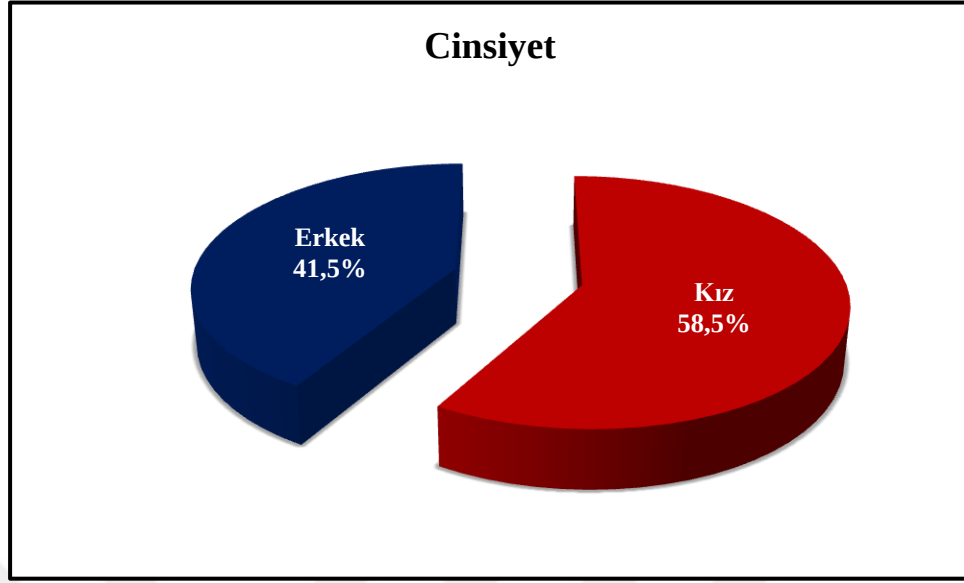
(Akgül A. Çevik O. (2003) “İstatistiksel Analiz Teknikleri”, Emek Ofset, Ankara)

BULGULAR

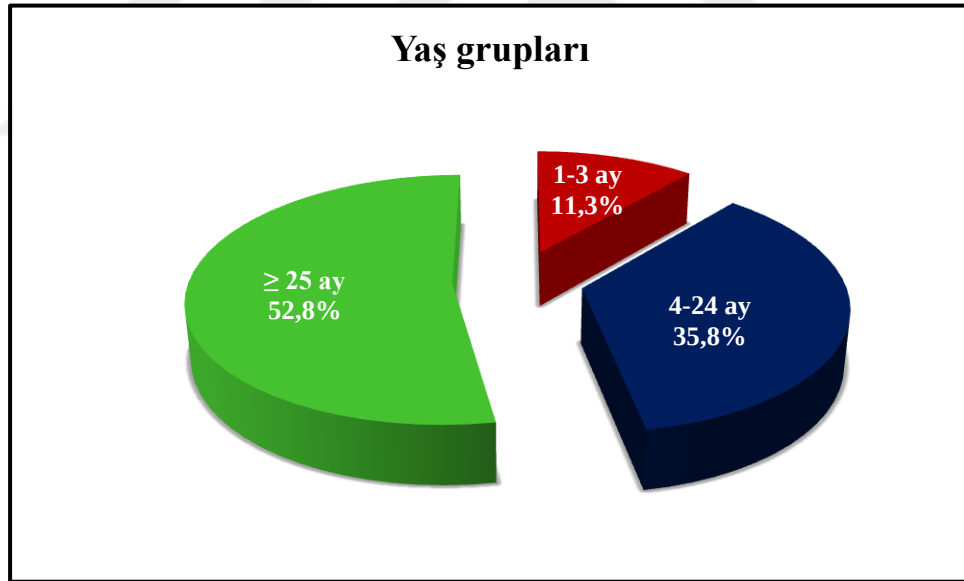
Bu çalışma, 1 Eylül 2019 – 1 Eylül 2020 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Süt Çocuğu Servisi ve Çocuk Nefroloji Servisinde yatan ve üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastalarda yapıldı. Hastaların 62'si (%58,5) kız, 44'ü (%41,5) erkek olmak üzere toplam 106 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çocukların yaşları 1 ile 180 ay arasında değişmekte olup, ortalama $49,23 \pm 54,07$ ay ve medyan 30,5 ay olup, çocukların 31'i (%29,2) kontrol grubunda ve 75'i (%70,8) çalışma grubunda yer aldı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

n=106		n	%
Yaş (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-180 (30,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	$49,23 \pm 54,07$	
	1-3 ay	12	11,4
	4-24 ay	38	35,8
	≥ 25 ay	56	52,8
Cinsiyet	Kız	62	58,5
	Erkek	44	41,5



Şekil 4.1: Cinsiyet Dağılımı



Şekil 4.2: Yaş Grupları Dağılımı

Tablo 4.2: Grupların Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

		Kontrol grubu (n=31)	Çalışma grubu (n=75)	p
n=106		n (%)	n (%)	
Yaş (ay)	Min-Mak (Medyan)	4-168 (49)	1-180 (45)	^a 0,053
	Ort±Ss	54,61±43,30	47,00±58,06	
Cinsiyet	Kız	21 (67,7)	41 (54,7)	^b 0,214
	Erkek	10 (32,3)	34 (45,3)	
^a Mann Whitney U Test		^b Pearson Ki-kare Test		[*] p<0,05 ^{**} p<0,01

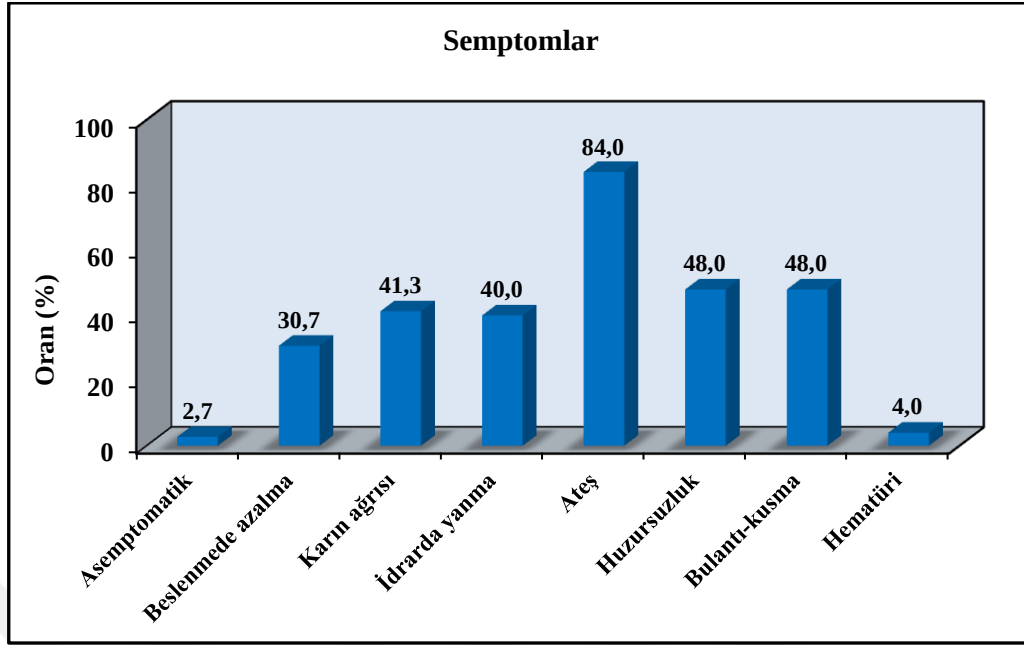
Gruplara göre çocukların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,053; p>0,05). Gruplara göre çocukların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3: Çalışma Grubuna İlişkin Semptomların Dağılımı

Semptomlar	n	%
Ateş	63	84,0
Huzursuzluk	36	48,0
Bulantı-Kusma	36	48,0
Karın ağrısı	31	41,3
İdrarda yanma	30	40,0
Beslenmede azalma	23	30,7
Hematüri	3	4,0
Aseptomatik	2	2,7

•Birden çok semptom görülmektedir

Hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığında; 63'ünde (%84,0) ateş, 36'sında (%48,0) huzursuzluk, 36'sında (%48,0) bulantı-kusma, 31'inde (%41,3) karın ağrısı, 30'unda (%40,0) idrarda yanma, 23'ünde (%30,7) beslenmede azalma, 3'ünde (%4,0) hematüri görüldü, 2 hasta (%2,7) aseptomatikti (Tablo 4.3).



Şekil 4.3: Görülen Semptomların Dağılımı

Tablo 4.4: Yaşlara Göre Görülen Semptomların Değerlendirilmesi

		Yaş (ay)			p
		1-3 ay (n=12)	4-24 ay (n=30)	≥ 25 ay (n=33)	
Semptomlar		n (%)	n (%)	n (%)	
Aseptomatik	Yok	12 (100)	29 (96,7)	32 (97,0)	^a 1,000
	Var	0 (0)	1 (3,3)	1 (3,0)	
Beslenmede azalma	Yok	5 (41,7)	21 (70,0)	26 (78,8)	^b 0,057
	Var	7 (58,3)	9 (30,0)	7 (21,2)	
Karın ağrısı	Yok	12 (100)	23 (76,7)	9 (27,3)	^b 0,001**
	Var	0 (0)	7 (23,3)	24 (72,7)	
İdrarda yanma	Yok	9 (75,0)	24 (80,0)	12 (36,4)	^b 0,001**
	Var	3 (25,0)	6 (20,0)	21 (63,6)	
Ateş	Yok	3 (25,0)	3 (10,0)	6 (18,2)	^a 0,400
	Var	9 (75,0)	27 (90,0)	27 (81,8)	
Huzursuzluk	Yok	4 (33,3)	5 (16,7)	30 (90,9)	^b 0,001**
	Var	8 (66,7)	25 (83,3)	3 (9,1)	
Bulantı-kusma	Yok	7 (58,3)	17 (56,7)	15 (45,5)	^b 0,600
	Var	5 (41,7)	13 (43,3)	18 (54,5)	
Hematüri	Yok	11 (91,7)	29 (96,7)	32 (97,0)	^a 0,553
	Var	1 (8,3)	1 (3,3)	1 (3,0)	

^aPearson Ki-kare Test^aFisher Freeman Halton Exact Test

**p<0,01

Yaşlara göre çocukların asemptomatik olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Çocukların yaşlarına göre beslenmede azalma,

ateş, bulantı-kusma, hematüri görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). Çocukların yaşlarına göre karın ağrısı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$); ≥ 25 ay çocuklarda karın ağrısı görülme oranı, 1-3 ay ve 4-24 ay çocuklardan daha yüksek bulundu. Çocukların yaşlarına göre idrarda yanma görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$); ≥ 25 ay olan çocuklarda idrarda yanma görülme oranı, 1-3 ay ve 4-24 ay çocuklardan daha yüksek bulundu. Çocukların yaşlarına göre huzursuzluk görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$); 1-3 ay ve 4-24 ay çocuklarda huzursuzluk görülme oranı, ≥ 25 ay olan çocuklarda daha yüksek bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.5: Çalışma Grubuna İlişkin Özelliklerin Dağılımı

n=75		n	%
Bulgu	Normal	54	72,0
	Suprapubik hassasiyet	20	26,7
	Sakral bölgede kılınmada artış	1	1,3
Lökosit esteraz	Negatif	1	1,3
	Pozitif (+)	11	14,7
	Pozitif (++)	12	16,0
	Pozitif (+++)	51	68,0
Lökosit (WBC/hpf)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	9-768 (76)	
	<i>Ort±Ss</i>	142,76±180,77	
Eritrosit	Yok	28	37,3
	Var	47	62,7
Eritrosit miktarı (n=47)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-99 (4)	
	<i>Ort±Ss</i>	9,43±15,95	
Nitrit	Pozitif	18	24
	Negatif	57	76
İdrar kültürü	E. coli	43	57,4
	Klebsiella	24	32,0
	Enterococ	6	8,0
	Asinetobakter	1	1,3
USG bulguları	Var	22	29,3
	Yok	53	70,6
Hastanede yatış süresi (gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	7-10 (8)	
	<i>Ort±Ss</i>	8,45±1,32	

Bulgular incelendiğinde; %72,0'sinin (n=54) fizik muayenesi normal iken, %26,7'sinde (n=20) suprapubik hassasiyet, %1,3'ünde (n=1) sakral bölgede kılınmada artış görüldü.

Lökosit esteraz sonuçları incelendiğinde; %1,3'ünün (n=1) negatif, %14,7'sinin (n=11) 1 pozitif (+), %16,0'sının (n=12) 2 pozitif (++), %68,0'inin (n=51) 3 pozitif (+++) olarak saptandı. Lökosit ölçümleri 9 ile 768 WBC/hpf arasında değişmekte olup, ortalama $142,76 \pm 180,77$ ve medyan 76 WBC/hpf'dir.

Eritrosit, olguların %62,7'sinde (n=47) pozitif olarak saptandı; eritrosit sayıları 1 ile 99 arasında değişmekte olup, ortalama $9,43 \pm 15,95$ ve medyan 4'dür. Nitrit hastaların %24'ünde (n=18) pozitif saptandı.

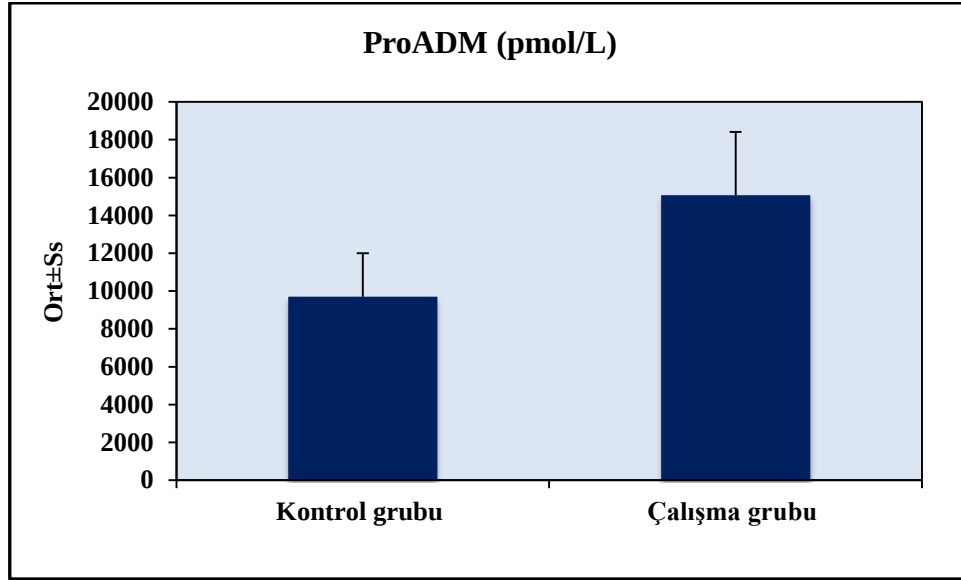
USG bulguları %29,3'ünde (n=22) var iken, %70,6'sında (n=53) yoktu (Tablo 4.5).

Hastanede yatış süreleri 7 ile 10 gün arasında değişmekte olup, ortalama $8,45 \pm 1,32$ gün ve medyan 8 gündü (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: Gruplara Göre İlk Ölçülen Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

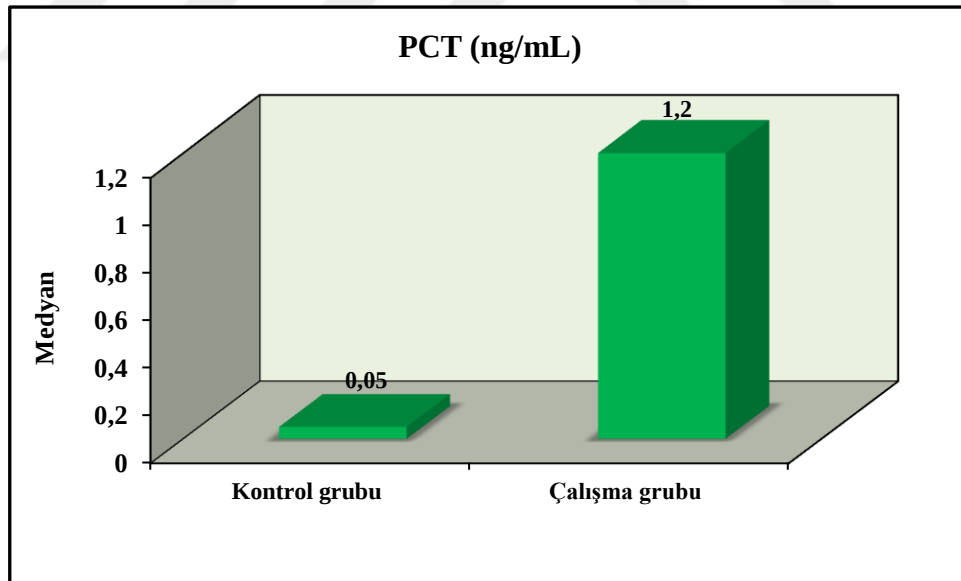
n=106		Kontrol grubu (n=31)	Çalışma grubu (n=75)	p
ProADM (pmol/L)	Min-Mak (Medyan)	4160,7-15856,3 (9839,3)	8533-22192 (14522,7)	^c 0,001**
	Ort±Ss	9691,81±2306,30	15070,67±3348,73	
PCT (ng/mL)	Min-Mak (Medyan)	0,05	0,1-64 (1,2)	^a 0,001**
	Ort±Ss	0,05	4,33±8,99	
CRP (mg/dl)	Min-Mak (Medyan)	0,10	0,1-43,7 (5,4)	^a 0,001**
	Ort±Ss	0,10	6,66±7,43	
WBC (10³/uL)	Min-Mak (Medyan)	4940-12980 (8340)	5480-34100 (14400)	^c 0,001**
	Ort±Ss	8415,81±2138,42	15931,60±7045,42	
^a Mann Whitney U Test		^c Student t Test		^{**} p<0,01

Çalışma ve kontrol gruplarının ProADM ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01); çalışma grubunun ProADM ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksek bulundu (Şekil 4.4).



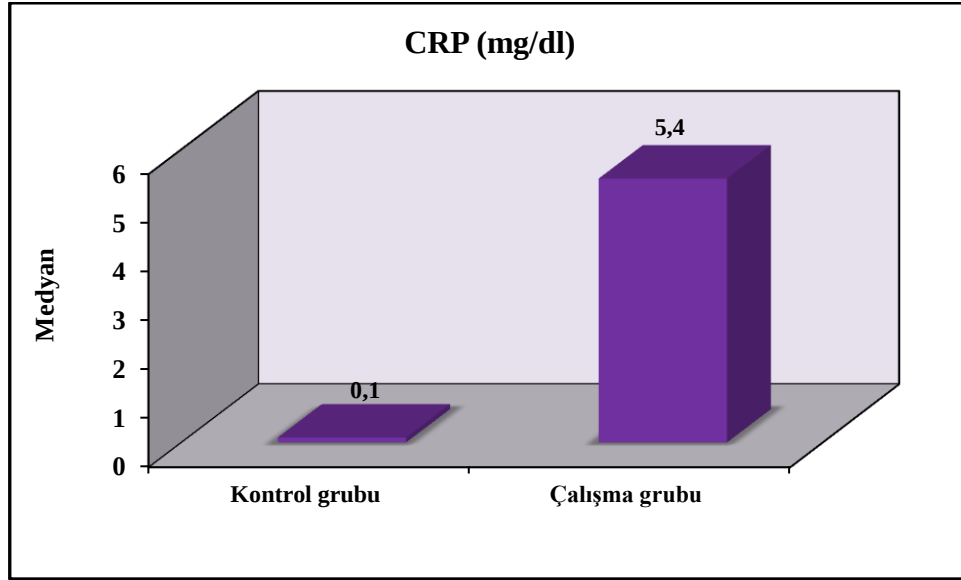
Şekil 4.4: Gruplara Göre ProADM Ölçümlerinin Dağılımı

Çalışma ve kontrol gruplarının PCT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$); çalışma grubunun PCT ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksek bulundu. (Şekil 4.5).



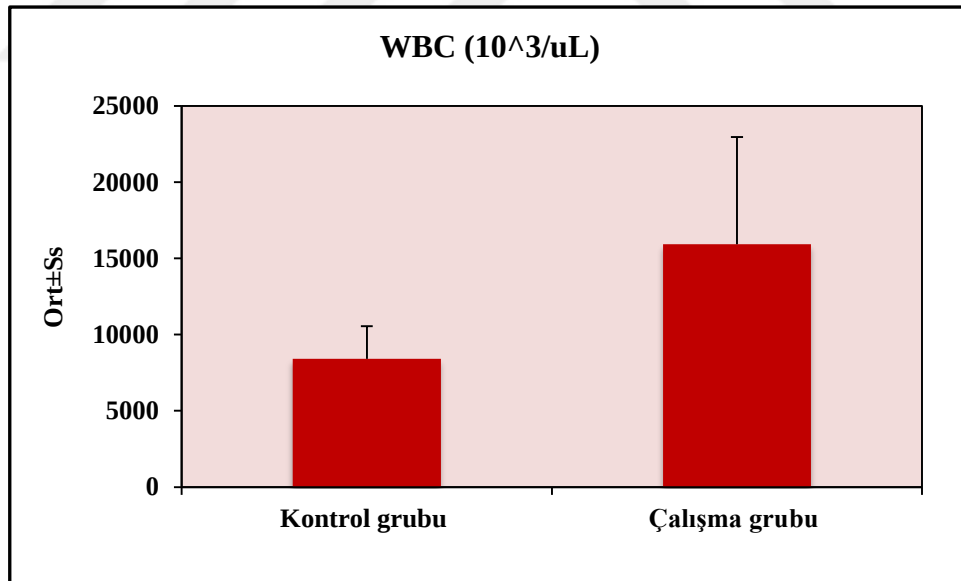
Şekil 4.5: Gruplara Göre PCT Ölçümlerinin Dağılımı

Çalışma ve kontrol gruplarının CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$); çalışma grubunun CRP ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksek bulundu (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: Gruplara Göre CRP Ölçümlerinin Dağılımı

Çalışma ve kontrol gruplarının WBC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$); çalışma grubunun WBC ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksek bulundu (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: Gruplara Göre WBC Ölçümlerinin Dağılımı

Gruplara Göre ProADM, PCT, CRP ve WBC Ölçümleri İçin Kesme Noktası Belirleme

Çalışma grubunun ProADM, PCT, CRP ve WBC ölçümleri, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4.6).

Bu anlamlılıktan yola çıkarak ProADM, PCT, CRP ve WBC ölçümleri için kesme noktası hesaplanması düşünüldü. Çalışma ve kontrol gruplarına göre kesme noktası saptamada İşlem Karakteristik Eğrisi (ROC) analizi, tanı ve tarama testleri kullanıldı (Şekil 4.8).

Tablo 4.7: Çalışma ve Kontrol Gruplarına Göre ProADM, PCT, CRP ve WBC Ölçümleri İçin Tanı, Tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları

	Tanısal Parametreler				ROC			
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer	Altta kalan alan	95% Güven Aralığı	P
ProADM (pmol/L)	≥ 11679	86,67	83,87	92,86	72,22	0,916	0,861-0,971	0,001**
PCT (ng/mL)	$\geq 0,09$	89,33	100,0	100,0	79,49	0,947	0,904-0,989	0,001**
CRP (mg/dl)	$\geq 0,12$	86,67	100,0	100,0	75,61	0,933	0,886-0,981	0,001**
WBC ($10^3/uL$)	≥ 9300	81,33	74,19	88,41	62,16	0,850	0,779-0,920	0,001**

Tablo 4.7.7a: Gruplar ile ProADM, PCT, CRP ve WBC (Kesme Değerleri) Ölçümleri İlişkisi

		Kontrol grubu		Çalışma grubu		p
		n	%	n	%	
ProADM (pmol/L)	< 11679	26	83,9	10	13,3	0,001**
	≥ 11679	5	16,1	65	86,7	
PCT (ng/mL)	$< 0,09$	31	100,0	8	10,7	0,001**
	$\geq 0,09$	0	0	67	89,3	
CRP (mg/dl)	$< 0,12$	31	100,0	10	13,3	0,001**
	$\geq 0,12$	0	0	65	86,7	
WBC ($10^3/uL$)	< 9300	23	74,2	14	18,7	0,001**
	≥ 9300	8	25,8	61	81,3	

Pearson Ki-kare Test ****p<0,01**

Gruplara göre ProADM için kesme noktası belirleme

Gruplara göre ProADM için kesme noktası ≥ 11679 pmol/L olarak saptandı. ProADM ölçümünün 11679 pmol/L kesme değeri için; duyarlılık %86,67; özgüllük %83,87; pozitif kestirim değeri %92,86; negatif kestirim değeri %72,22 ve doğruluk

%85,85' idi. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %91,6 standart hatası %2,8 saptandı (Tablo 4.7).

Gruplar ile ProADM düzeyinin 11679 pmol/L kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). ProADM düzeyi ≥ 11679 pmol/L çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu görülme riski 33,8 kat fazla bulundu. ProADM için ODDS oranı 33,800 (%95 CI: 10,537-108,456)' idi (Tablo 4.7.7a).

Gruplara göre PCT için kesme noktası belirleme

Gruplara göre PCT için kesme noktası $\geq 0,09$ ng/mL olarak saptandı. PCT ölçümünün 0,09 ng/mL kesme değeri için; duyarlılık %89,33; özgüllük %100; pozitif kestirim değeri %100; negatif kestirim değeri %79,49 ve doğruluk %92,45' idi. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %94,7 standart hatası %2,2 olarak saptandı (Tablo 4.7).

Gruplar ile PCT düzeyinin 0,09 ng/mL kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). PCT düzeyi $\geq 0,09$ ng/mL olan çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu görülme riski daha yüksek bulundu (Tablo 4.7.7a).

Gruplara göre CRP için kesme noktası belirleme

Gruplara göre CRP için kesme noktası $\geq 0,12$ mg/dl olarak saptandı. CRP ölçümünün 0,12 mg/dl kesme değeri için; duyarlılık %86,67; özgüllük %100; pozitif kestirim değeri %100; negatif kestirim değeri %75,61 ve doğruluk %90,57' idi. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %93,3 standart hatası %2,4 olarak saptandı (Tablo 4.7).

Gruplar ile CRP düzeyinin 0,12 mg/dl kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). CRP düzeyi $\geq 0,12$ olan çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu görülme riski daha yüksek bulundu (Tablo 4.7.7a).

Gruplara göre WBC için kesme noktası belirleme

Gruplara göre WBC için kesme noktası $\geq 9300 \cdot 10^3/uL$ olarak saptandı. WBC ölçümünün $9300 \cdot 10^3/uL$ kesme değeri için; duyarlılık %81,33; özgüllük %74,19; pozitif kestirim değeri %88,41; negatif kestirim değeri %62,16 ve doğruluk %79,25' idi. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %85,0 standart hatası %3,6 olarak saptandı (Tablo 4.7).

Gruplar ile WBC düzeyinin 9300 10³/uL kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,001; p<0,01). WBC için ODDS oranı 12,527 (%95 CI: 4,644-33,789)'idi (Tablo 4.7.7a).

Tablo 4.7.7b: Gruplar ile ProADM ve PCT Birlikteliğinin Değerlendirmesi

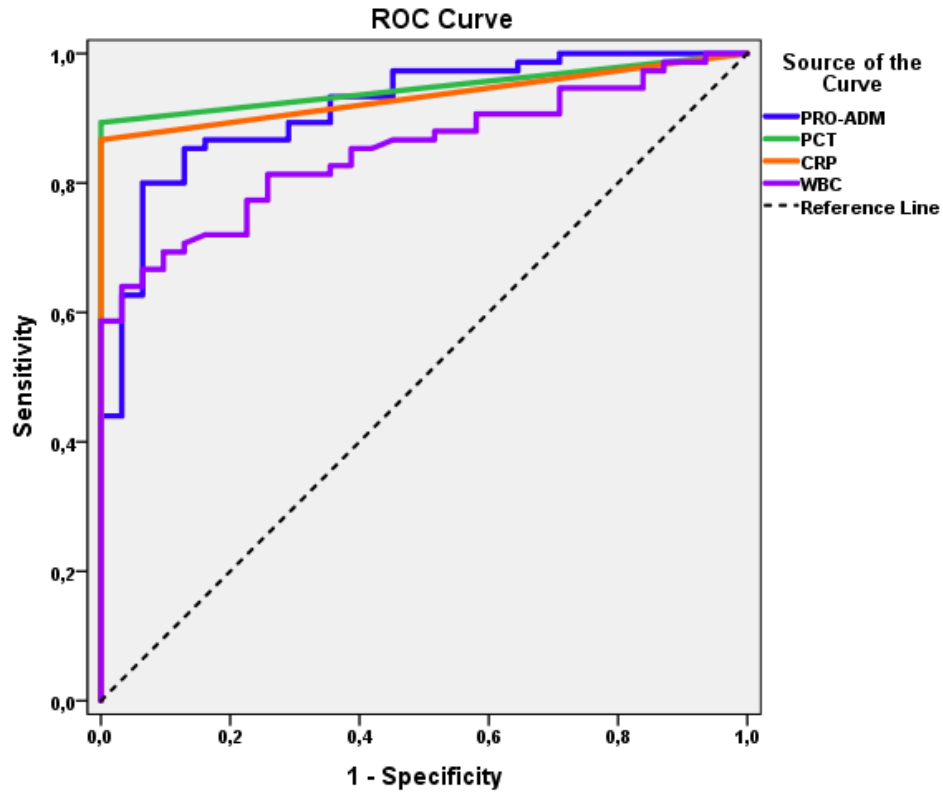
		Kontrol grubu		Çalışma grubu		p
		n	%	n	%	
ProADM&PCT < 11679 ve < 0.09		26	83,9	2	2,7	0,001**
(pmol/L & ng/mL) ≥ 11679 ve/veya ≥ 0.09		5	16,1	73	97,3	
Pearson Ki-kare Test		**p<0,01				

ProADM ve PCT için elde edilen kesme değerlerden yola çıkarak ProADM ve PCT ölçümü birlikte yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). ProADM & PCT düzeyi ≥ 11679 pmol/L ve/veya ≥ 0.09 ng/mL üzeri olan çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu görülme riskinin 189,8 kat fazla olduğu görüldü. ProADM & PCT için ODDS oranı 189,8 (%95 CI: 34,68-1038,7) bulundu (Tablo 4.7.7b).

Tablo 4.7.7c: Gruplar ile ProADM ve CRP Birlikteliği Değerlendirmesi

		Kontrol grubu		Çalışma grubu		p
		n	%	n	%	
ProADM&CRP	< 11679 ve < 0,12	29	93,5	5	6,6	0,001**
	≥ 11679 ve/veya ≥ 0,12	2	6,4	70	93,3	
Pearson Ki-kare Test		**p<0,01				

ProADM ve CRP için elde edilen kesme değerlerden yola çıkarak ProADM&CRP ölçümü için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). ProADM&CRP düzeyi ≥ 11679 ve/veya ≥ 0.12 üzeri olan çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu görülme riski 121,1 kat fazla bulundu (Tablo 4.7.7c).



Şekil 4.8: Gruplara Göre ProADM, PCT, CRP ve WBC Düzeylerine İlişkin ROC Eğrisi

Tablo 4.8: ProADM ile PCT, CRP ve WBC Ölçümlerinin İlişkisi

		Çalışma grubu (n=75)	
		İlk ölçüm	Son ölçüm
ProADM – PCT (pmol/L – ng/mL)	r	0,470	-0,102
	p	0,001**	0,386
ProADM – CRP (pmol/L – mg/dl)	r	0,395	-0,243
	p	0,001**	0,036*
ProADM – WBC (pmol/L – 10 ³ /uL)	r	0,387	0,260
	p	0,001**	0,025*
r: Spearman's Korelasyon Katsayısı		*p<0,05	**p<0,01

İlk ölçüm ProADM ile PCT ölçümleri arasında pozitif yönlü (ilk ölçüm ProADM ölçümü arttıkça, PCT ölçümü de artan) istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r=0,470$; $p=0,001$; $p<0,01$). Son ölçüm ProADM ile PCT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

İlk ölçüm ProADM ile CRP ölçümleri arasında pozitif yönlü (ilk ölçüm PRO-ADM ölçümü arttıkça, CRP ölçümü de artan) istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki

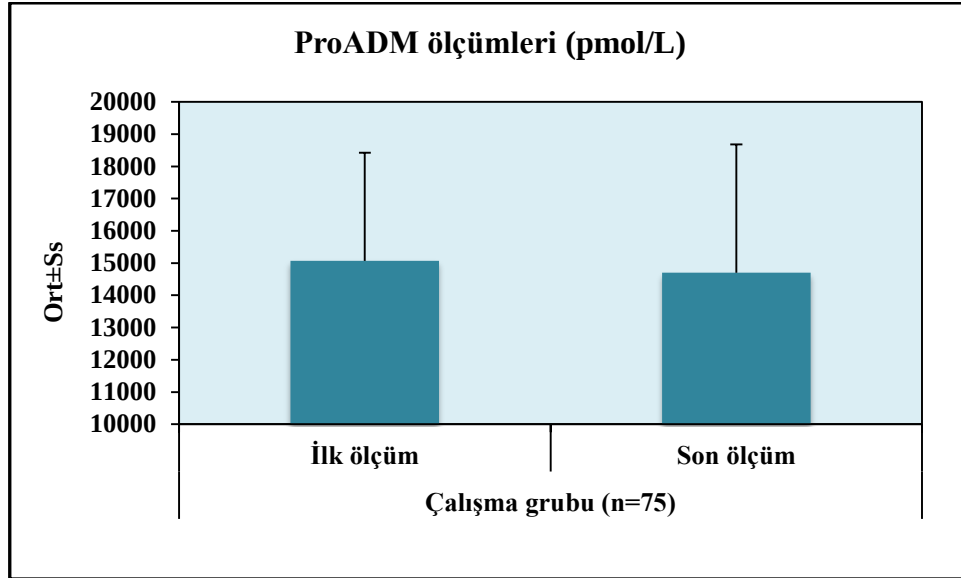
saptandı ($r=0,395$; $p=0,001$; $p<0,01$). Son ölçüm ProADM ile CRP ölçümleri arasında negatif yönlü (son ölçüm PRO-ADM ölçümü arttıkça, CRP ölçümü azalan) istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf ilişki saptandı ($r=-0,243$; $p=0,036$; $p<0,05$).

İlk ölçüm ProADM ile WBC ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r=0,387$; $p=0,001$; $p<0,01$). Son ölçüm ProADM ile WBC ölçümleri arasında da pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r=0,260$; $p=0,025$; $p<0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

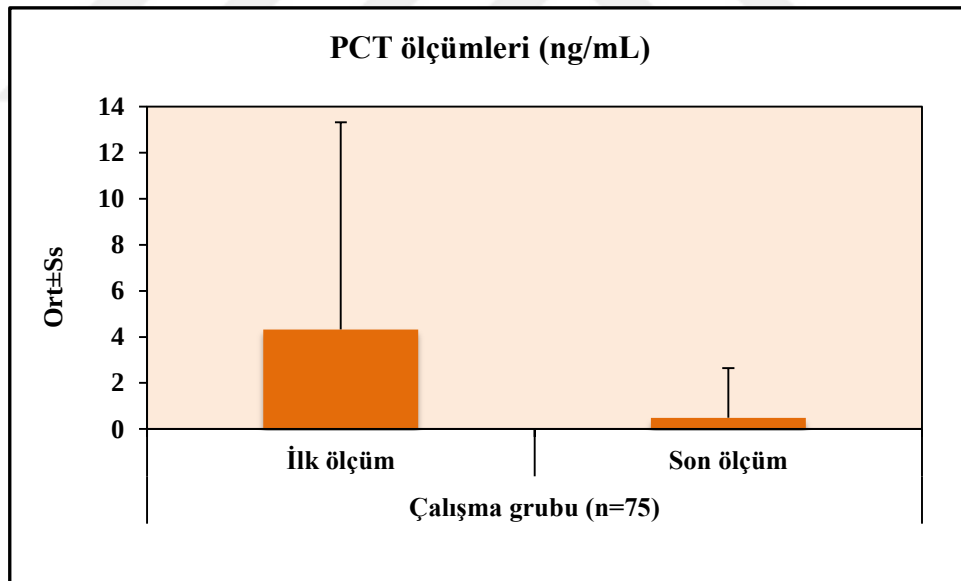
		Çalışma grubu (n=75)		p
		İlk ölçüm	Son ölçüm	
ProADM (pmol/L)	Min-Mak	8533-22192	8142-23010	^d 0,383
	(Medyan)	(14522,7)	(15149,5)	
	Ort±Ss	15070,67±3348,73	14698,50±3978,17	
PCT (ng/mL)	Min-Mak	0,1-64 (1,2)	0,04-17,5 (0,05)	^e 0,001**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	4,33±8,99	0,49±2,15	
CRP (mg/dl)	Min-Mak	0,1-43,7 (5,4)	0,1-13,3 (0,1)	^e 0,001**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	6,66±7,43	0,92±2,17	
WBC (10^3/uL)	Min-Mak	5480-34100 (14400)	4110-37000 (8600)	^e 0,001**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	15931,6±7045,42	10058,00±5358,31	
Ort±Ss		0,69±0,92	0,56±0,32	
^d Paired Samples t Test		^e Wilcoxon Signed Ranks Test		**p<0,01

Çocukların ilk ölçüme göre son ölçüm ProADM düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.9).



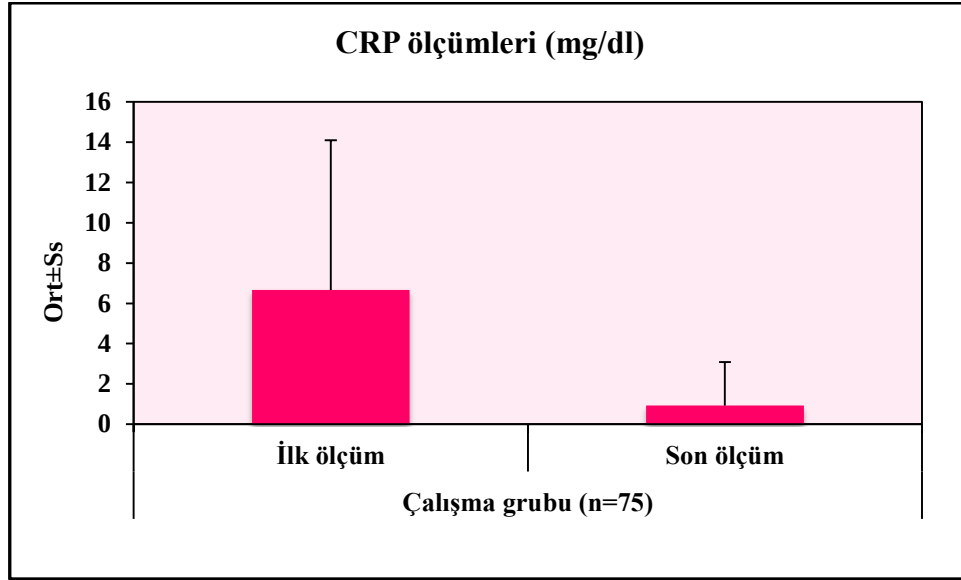
Şekil 4.9: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm ProADM Düzeylerinin Dağılımı

Çocukların ilk ölçüme göre son ölçüm PCT düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil 4.10).



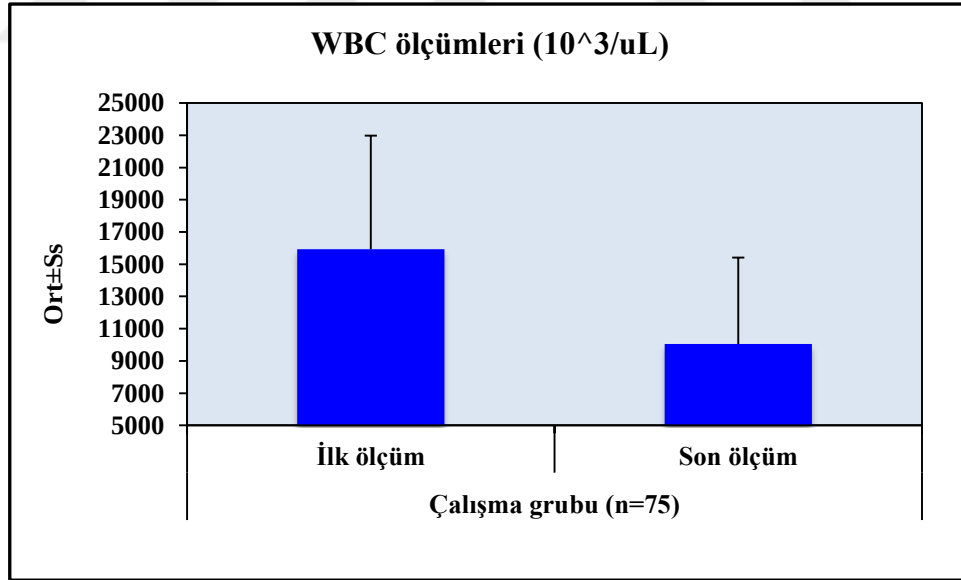
Şekil 4.10: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm PCT Düzeylerinin Dağılımı

Çocukların ilk ölçüme göre son ölçüm CRP düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil 4.11).



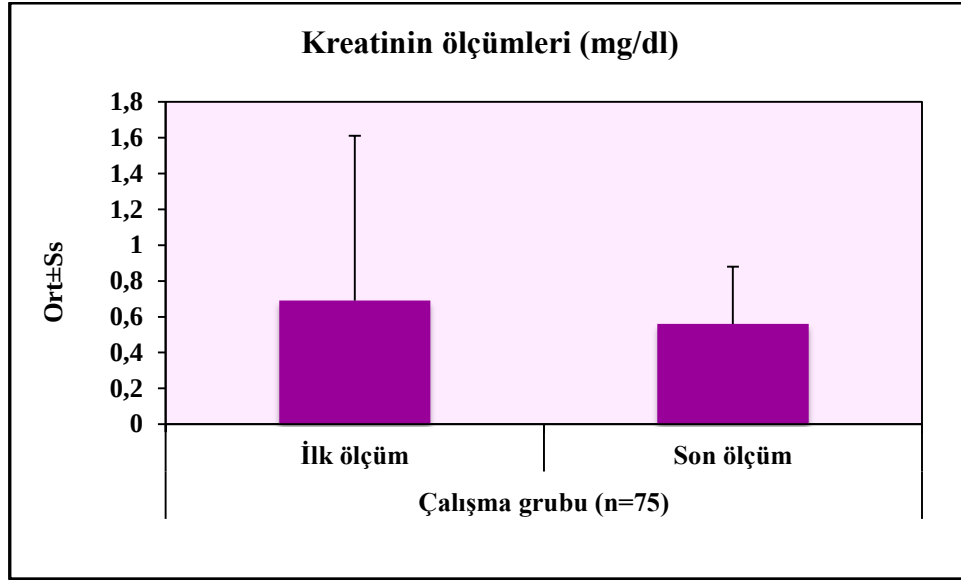
Şekil 4.11: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm CRP Düzeylerinin Dağılımı

Çocukların ilk ölçüme göre son ölçüm WBC düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm WBC Düzeylerinin Dağılımı

Çocukların ilk ölçüme göre son ölçüm Kreatinin düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13: Çalışma Grubunun İlk ve Son Ölçüm Kreatinin Düzeylerinin Dağılımı

Tablo 4.10: Kreatinin ile ProADM, PCT, CRP ve WBC Ölçümlerinin İlişkisi

		Çalışma grubu (n=75)	
		İlk ölçüm	Son ölçüm
ProADM – kreatinin	r	-0,385	-0,418
(pmol/L – mg/dl)	p	0,001**	0,001**
PCT – kreatinin	r	0,020	0,224
(ng/mL – mg/dl)	p	0,862	0,054
CRP – kreatinin	r	0,269	0,383
(mg/dL – mg/dl)	p	0,019*	0,001**
WBC – kreatinin	r	-0,090	-0,114
(10 ³ /uL – mg/dl)	p	0,443	0,329

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

*p<0,05

**p<0,01

İlk ölçüm kreatinin ile ProADM ölçümleri arasında negatif istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r=-0,385$; $p=0,001$; $p<0,01$). Son ölçüm kreatinin ile ProADM ölçümleri arasında da negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r=-0,418$; $p=0,001$; $p<0,01$).

İlk ölçüm kreatinin ile PCT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Son ölçüm kreatinin ile PCT ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

İlk ölçüm kreatinin ile CRP ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r=0,269$; $p=0,019$; $p<0,05$). Son ölçüm kreatinin ile

CRP ölçümleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r=0,383$; $p=0,001$; $p<0,01$).

İlk ölçüm kreatinin ile WBC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Son ölçüm kreatinin ile WBC ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: Yaş, Hastanede Yatış Süresi, Lökosit Sayısı ile ProADM, PCT, CRP, WBC Ölçümlerinin İlişkisi

			Yaş (ay)	Hastanede yatış süresi (gün)	Lökosit sayısı
ProADM (pmol/L)	İlk ölçüm	r	-0,395	-0,065	-0,136
		p	0,001**	0,578	0,243
	Son ölçüm	r	-0,488	0,143	-0,209
		p	0,001**	0,223	0,073
	İlk-Son ölçüm fark	r	0,163	-0,157	0,118
		p	0,163	0,178	0,312
PCT (ng/mL)	İlk ölçüm	r	-0,216	-0,025	-0,049
		p	0,026*	0,830	0,679
	Son ölçüm	r	-0,033	-0,001	-0,182
		p	0,778	0,994	0,119
	İlk-Son ölçüm fark	r	-0,111	-0,026	0,021
		p	0,343	0,825	0,857
CRP (mg/dl)	İlk ölçüm	r	-0,033	-0,149	-0,097
		p	0,738	0,201	0,409
	Son ölçüm	r	0,165	-0,062	-0,326
		p	0,157	0,597	0,004**
	İlk-Son ölçüm fark	r	0,096	-0,191	0,013
		p	0,414	0,101	0,914
WBC ($10^3/uL$)	İlk ölçüm	r	-0,211	-0,093	-0,115
		p	0,030*	0,428	0,328
	Son ölçüm	r	0,028	0,101	-0,167
		p	0,811	0,389	0,152
	İlk-Son ölçüm fark	r	-0,224	-0,134	0,097
		p	0,053	0,252	0,405

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Yaş ile ProADM, PCT, CRP, WBC ölçümlerinin ilişkisi

Yaş ile ilk ProADM ve son ProADM ölçümleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptandı (sırasıyla $r=-0,395$; $r=-0,488$; $p=0,001$; $p<0,01$). Yaş ile ilk-son ProADM farkı ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Yaş ile ilk PCT ölçümleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf ilişki saptandı ($r=-0,216$; $p=0,026$; $p<0,05$). Yaş ile son PCT ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Yaş ile ilk-son PCT farkı ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Yaş ile ilk CRP, son CRP ve ilk-son CRP farkı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Yaş ile ilk WBC ölçümleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf ilişki saptandı ($r=-0,211$; $p=0,030$; $p<0,05$). Yaş ile son WBC ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Yaş ile ilk-son WBC farkı ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Hastanede yatış süresi ile ProADM, PCT, CRP, WBC ölçümlerinin ilişkisi

Hastanede yatış süresi ile ilk ProADM, son ProADM ve ilk-son ProADM farkı, ilk PCT, son PCT ve ilk-son PCT farkı, ilk CRP, son CRP ve ilk-son CRP farkı, ilk WBC, son WBC ve ilk-son WBC farkı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

İdrarda Lökosit sayısı ile ProADM, PCT, CRP, WBC Ölçümlerinin İlişkisi

İdrarda lökosit sayısı ile ilk ProADM, son ProADM ve ilk-son ProADM farkı, ilk PCT, son PCT ve ilk-son PCT farkı, ilk WBC, son WBC ve ilk-son WBC farkı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

İdrarda lökosit sayısı ile ilk CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$); son CRP ölçümleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptanmıştır ($r=-0,326$; $p=0,004$; $p<0,01$). İdrar lökosit sayısı ile ilk-son CRP farkı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12: İdrar Kültürü Sonuçlarına Göre ProADM, PCT, CRP ve WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			İdrar kültürü			<i>f_p</i>
			E.coli (n=43)	Klebsiella (n=24)	Enterococ (n=6)	
ProADM (pmol/L)	İlk ölçüm	Min-Mak (Medyan)	8533-22192 (15260,3)	10141,7-21125,6 (13827,2)	12674,2-21907,6 (16722,2)	0,501
		Ort±Ss	15220,64±3292,73	14805,76±3320,95	16574,05±3552,17	
		<i>e_p</i>	0,744	0,797	0,753	
	Son ölçüm	Min-Mak (Medyan)	8142-21330 (15402,5)	8586,3-23009,6 (13786,3)	12514,3-22743 (16002,3)	0,311
		Ort±Ss	14792,48±3929,24	14063,07±3873,22	17237,60±4203,06	
		<i>e_p</i>	0,744	0,797	0,753	
PCT (ng/mL)	İlk ölçüm	Min-Mak (Medyan)	0,1-64 (1,4)	0,1-22,9 (1)	0,1-3,5 (0,2)	0,273
		Ort±Ss	5,43±11,13	3,45±5,10	0,81±1,33	
		<i>e_p</i>	0,001**	0,001**	0,104	
	Son ölçüm	Min-Mak (Medyan)	0-6,5 (0,1)	0,1-17,5 (0,1)	0,1-1 (0,1)	0,714
		Ort±Ss	0,34±1,04	0,85±3,55	0,21±0,39	
		<i>e_p</i>	0,001**	0,001**	0,104	
CRP (mg/dl)	İlk ölçüm	Min-Mak (Medyan)	0,1-43,7 (5,4)	0,1-17,6 (5,4)	0,1-11,1 (1,1)	0,492
		Ort±Ss	6,88±8,37	7,15±6,30	3,65±4,70	
		<i>e_p</i>	0,001**	0,001**	0,075	
	Son ölçüm	Min-Mak (Medyan)	0,1-10 (0,1)	0,1-13,3 (0,1)	0,1-5,8 (0,1)	0,592
		Ort±Ss	0,97±1,91	0,84±2,69	1,14±2,28	
		<i>e_p</i>	0,001**	0,001**	0,075	
WBC (10³/uL)	İlk ölçüm	Min-Mak (Medyan)	5480-34100 (15230)	6600-33400 (12730)	7600-26300 (13505)	0,859
		Ort±Ss	16162,79±6667,37	16040,42±8137,39	14935,00±6419,59	
		<i>e_p</i>	0,001**	0,001**	0,463	
	Son ölçüm	Min-Mak (Medyan)	4600-19100 (8600)	4110-37000 (8950)	7400-36700 (8500)	0,938
		Ort±Ss	9712,56±3378,36	10000,42±6224,78	12966,67±11651,38	
		<i>e_p</i>	0,001**	0,001**	0,463	

^eWilcoxon Signed Ranks Test^lKruskal Wallis Test^{**}*p*<0,01**İdrar kültürü sonuçlarına göre ProADM ölçümlerinin değerlendirilmesi**

İdrar kültürü sonuçlarına göre ilk ve son ProADM ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05).

E.coli görülenlerde; ilk ölçüme göre son ProADM ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (*p*>0,05). *Klebsiella* görülenlerde; ilk ölçüme göre son ProADM ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (*p*>0,05). *Enterococ* görülenlerde; ilk ölçüme göre son ProADM ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (*p*>0,05) (Tablo 4.12).

İdrar kültürü sonuçlarına göre PCT ölçümlerinin değerlendirilmesi

İdrar kültürü sonuçlarına göre ilk ve son PCT ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

E.coli görülenlerde; ilk ölçüme göre son PCT ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$). *Klebsiella* görülenlerde; ilk ölçüme göre son PCT ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$). *Enterococ* görülenlerde; ilk ölçüme göre son PCT ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

İdrar kültürü sonuçlarına göre CRP ölçümlerinin değerlendirilmesi

E.coli görülenlerde; ilk ölçüme göre son CRP ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$). *Klebsiella* görülenlerde; ilk ölçüme göre son CRP ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$). *Enterococ* görülenlerde; ilk ölçüme göre son CRP ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

İdrar kültürü sonuçlarına göre WBC ölçümlerinin değerlendirilmesi

E.coli görülenlerde; ilk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$). *Klebsiella* görülenlerde; ilk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$). *Enterococ* görülenlerde; ilk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13: Ateş Varlığına Göre ProADM, PCT, CRP ve WBC Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			Ateş		^a p
			Yok (n=12)	Var (n=63)	
ProADM (pmol/L)	İlk ölçüm	Min-Mak (Medyan)	10787,8-21943,2 (16073,4)	8533-22192 (14463)	0,444
		Ort±Ss	15623,71±3036,52	14965,33±3417,32	
	Son ölçüm	Min-Mak (Medyan)	8364,7-20167,5 (16560,3)	8142-23009,6 (14664,9)	0,242
		Ort±Ss	15843,05±3568,05	14480,50±4040,84	
	^e p		0,814	0,674	
	İlk-son fark	Min-Mak (Medyan)	-4775,7-2666 (344,5)	-6239,6-10403,9 (40,4)	0,988
		Ort±Ss	-219,35±2535,19	484,83±3855,63	
PCT (ng/mL)	İlk ölçüm	Min-Mak (Medyan)	0,1-7,1 (1,1)	0,1-64 (1,2)	0,340
		Ort±Ss	2,11±2,46	4,76±9,70	
	Son ölçüm	Min-Mak (Medyan)	0,1-1 (0,1)	0-17,5 (0,1)	0,386
		Ort±Ss	0,14±0,27	0,55±2,34	
	^e p		0,028*	0,001**	
	İlk-son fark	Min-Mak (Medyan)	-0,1-7,1 (0,6)	-16,7-62,2 (0,8)	0,186
		Ort±Ss	1,97±2,53	4,21±9,79	
CRP (mg/dl)	İlk ölçüm	Min-Mak (Medyan)	0,1-8 (0,2)	0,1-43,7 (6,6)	0,001**
		Ort±Ss	1,66±2,85	7,61±7,66	
	Son ölçüm	Min-Mak (Medyan)	0,1-5,8 (0,1)	0,1-13,3 (0,1)	0,297
		Ort±Ss	0,69±1,63	0,96±2,26	
	^e p		0,123	0,001**	
	İlk-son fark	Min-Mak (Medyan)	-0,8-7,1 (0,1)	-4,5-40,6 (4,9)	0,001**
		Ort±Ss	0,97±2,14	6,65±7,40	
WBC (10 ³ /uL)	İlk ölçüm	Min-Mak (Medyan)	5480-26300 (12550)	6300-34100 (14560)	0,465
		Ort±Ss	14589,17±6740,05	16187,30±7125,32	
	Son ölçüm	Min-Mak (Medyan)	6900-36700 (10475)	4110-37000 (8500)	0,063
		Ort±Ss	12648,33±8016,72	9564,60±4617,38	
	^e p		0,209	0,001**	
	İlk-son fark	Min-Mak (Medyan)	-10400-14600 (1675)	-5000-25500 (4990)	0,055
		Ort±Ss	1940,83±6518,80	6622,70±6773,47	

^aMann Whitney U Test^eWilcoxon Signed Ranks Test

**p<0,0

*p<0,05

Ateş varlığına göre ProADM ölçümlerinin değerlendirilmesi

Ateş varlığına göre ilk ve son ProADM ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Ateşi görülmeyenlerde; ilk ölçüme göre son ProADM ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). *Ateşi görülenlerde;* ilk ölçüme göre son ProADM ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

İlk ölçüme göre son ProADM ölçümlerindeki değişim, ateş görülen ve görülmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Ateş varlığına göre PCT ölçümlerinin değerlendirilmesi

Ateş varlığına göre ilk ve son PCT ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Ateşi görülmeyenlerde; ilk ölçüme göre son PCT ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,028$; $p<0,05$). *Ateşi görülenlerde;* ilk ölçüme göre son PCT ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$).

İlk ölçüme göre son PCT ölçümlerindeki değişim, ateş görülen ve görülmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Ateş varlığına göre CRP ölçümlerinin değerlendirilmesi

Ateş varlığına göre ilk CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$); ateş görülenlerin ilk CRP ölçümleri daha yüksektir. Ateş varlığına göre son CRP ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

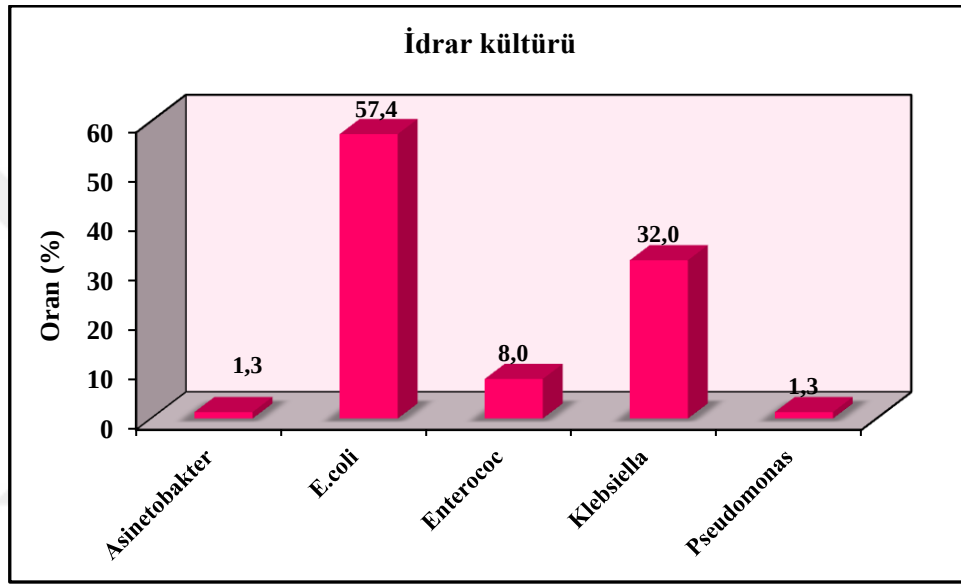
Ateşi görülmeyenlerde; ilk ölçüme göre son CRP ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). *Ateşi görülenlerde;* ilk ölçüme göre son CRP ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.13)

Ateş varlığına göre WBC ölçümlerinin değerlendirilmesi

Ateş varlığına göre ilk ve son WBC ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Ateşi görülmeyenlerde; ilk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). *Ateşi görülenlerde*; ilk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$).

İlk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki değişim, ateş görülen ve görülmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.13).



Şekil 4.14: İdrar Kültürü Sonuçlarının Dağılımı

İdrar kültürü sonuçları incelendiğinde hastaların; %57,4'ünde ($n=43$) E.coli, %32,0'sinde ($n=24$) Klebsiella, %8,0'inde ($n=6$) Enterococ, %1,3'ünde ($n=1$) Asinetobakter, %1,3'ünde ($n=1$) Pseudomonas üremesi olduğu belirlendi (Şekil 4.14).

Tablo 4.14: Çalışma Grubunun Tedavi İçin Kullandıkları İlaçların Dağılımı

		n	%
Kullanılan ilaçlar	Meropenem	19	25,3
	Sefriakson	38	50,7
	Sefotaksim	10	13,3
	Ampisilin	9	12,0
	Ertapenem	2	2,7
	Gentamisin	1	1,3
	Seftazidim	2	2,7
	Sefuroksim	1	1,3
	Sefepim	1	1,3
	İmipenem	1	1,3

•Birden çok ilaç kullanımı görülmektedir

Çalışma grubunun idrar kültür antibiyogramındaki duyarlılıklarına göre tedavi için kullanılan ilaçların dağılımı Tablo 4.14’da görülmektedir. En çok kullanılan ilaçlar sırasıyla %50,7’sinde (n=38) Sefriakson, %25,3’ünde (n=19) Meropenem, %13,3’ünde (n=10) Sefotaksim ve %12,0’sinde (n=9) Ampisilindir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) en yüksek insidansa yaşamın ilk yılında sahiptir. ÜSE böbrekte skar oluşturarak hasara neden olması, hipertansiyon ve bilateral kronik böbrek hastalığına zemin hazırlaması nedeniyle önemlidir.

2007’de yayınlanan NICE kılavuzu, çocuklarda ÜSE tanısı, tedavisi ve radyolojik incelemeler ile ilgili klinik uygulamayı önemli derecede değiştirmiştir. Bu kılavuza göre; ‘Görüntüleme, profilaksi ve uzun süreli takibi içeren güncel yaklaşım; Ulusal Sağlık Hizmeti, birinci ve ikinci basamak bakım kaynakları üzerine ağır bir yük getirmesi nedeniyle çocuklar ve aileler için sıkıcı, masraflı ve kanıta dayalı değildir.’ denmektedir. Çocuklarda ve özellikle süt çocuklarında ÜSE tedavisinde en sık yapılan hata, ilk olarak tanının uygun şekilde konamamasıdır. ÜSE tanısı olmadığı zaman böbrek hasarını önleme olanağı kaçırılabilir veya tanı yanlış konulmuşsa, bu durum gereksiz invaziv araştırmalara neden olabilir [22].

Ateşle başvuran <2 yaş çocuklarda ÜSE prevalansı, büyük prospektif çalışmaların ve meta-analizlerin konusudur. Bu çalışmalardan ortaya çıkan önemli noktalar şunlardır:

- Ateşli bebeklerde ve küçük çocuklarda ÜSE prevalansı %7’dir; ancak yaş, etnik köken, cinsiyet ve sünnet durumuna göre değişir.
- Sünnetsiz erkeklerde, özellikle <3 ay ise görülme sıklığı artar.
- Beyaz ırkta siyahilere göre 2-4 kat yüksek ÜSE prevalansı mevcuttur.
- Kızlarda, sünnetli erkeklere göre 2-4 kat yüksek ÜSE prevalansı mevcuttur.
- Ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olan kızlarda ÜSE prevalansı %16’dır [28, 81].

Bizim çalışmamızda çocukların yaşları, 1 ile 180 ay arasında değişmekte olup ortalama $49,23 \pm 54,07$ aydı. Çocukların %29,2'si (n=31) kontrol grubunda ve %70,8'i (n=75) çalışma grubundaydı. Beklendiği gibi kız hastalarda baskınlık olup çalışmaya alınan hastaların, %58,5 (62) kız iken, %41,5'i (44) erkekti (Tablo 4.1).

Ateş <2 yaş çocuklarda ÜSE'nin tek belirtisi olabilir. 24 saatten daha uzun süren ateş varlığında ÜSE riski artar [82]. Ateş süresinin uzaması ile böbrek hasarı oluşması arasında ilişki mevcut olması nedeniyle ÜSE hızlı tedavi almalıdır. Ateşli ÜSE'si olan 482 çocuğun retrospektif bir kohort çalışmasında, ateş süresi ile böbrek hasarı arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bu çalışmaya göre ateş süresi 1-2 gün olan hastalarda %5, 2-3 gün olan hastalarda %8, >3 gün olan hastalarda %14 böbrek hasarında artış saptanmıştır [83].

2-18 yaş aralığında ÜSE semptomları ve/veya ateşi olan çocuklarda yapılan dört çalışmanın analizlerine bakıldığında ÜSE prevalansı %7,8 bulunmuştur [81]. Bizim çalışmamızda 1-3 ay olan hastalarda %75 (9), 4-24 ayda %90 (27), ≥ 25 ayda ise %81,8 (27) ilk başvuru semptomu ateş idi. Tablo 4.4'te görüldüğü gibi ateş ile başvuru şikayetinin yüksek oranda saptanması ile ÜSE'nin neden olduğu böbrek hasarı açısından erken tanı ve tedavi alması gerektiği çalışmamızda vurgulandı.

ÜSE'nin diğer semptomları <2 yaşta belirgin değildir. Bu grupta beslenmede azalma, huzursuzluk, bulantı-kusma, tekrarlayan karın ağrıları, büyüme gelişmede azalma gibi semptomlar olabilir. Kötü kokulu idrar, idrar rengindeki değişiklikler veya gastrointestinal sistem ile ilgili semptomlar tanıda yardımcı olmaz. Yaşamın 2. yılından sonra, ÜSE'nin semptom ve bulguları daha belirgindir. Sıklıkla ateş, titreme, kusma yan ağrısı, sırt ağrısı, karın ağrısı, idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, idrar kaçırma ve suprapubik hassasiyet bulunur [84-87]. Beklendiği gibi çalışmamızda da 1-3 ay ve 4-24 ay çocuklarda huzursuzluk görülme oranı, ≥ 25 ay çocuklardan daha yüksek bulundu ve bu oranda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). ≥ 25 ay çocuklarda ise karın ağrısı ve idrarda yanma, 1-3 ay ve 4-24 ay çocuklardan daha yüksek oranda görülür [84, 88]. Çalışmamıza katılan hastaların yaşlarına göre, karın ağrısı ve idrarda yanma görülme oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.4).

ÜSE şüphesi olan çocuklarda; ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$, suprapubik ve kostovertebral açısı hassasiyeti, muayene sırasında saptanan anatomik anormallikler (fimosiz, vajinal adezyon, hipospadias) ve sakral kıllanma önemli fizik muayene bulgularıdır [28, 84, 89]. Çalışmamıza alınan hastaların %72'sinde (54) fizik muayene bulgusuna saptanmadı (Tablo 4.5). Özellikle ateş ile başvuran ve fizik muayene bulgusu olmayan hastalarda ÜSE'nin diğer çocukluk çağı ateşli hastalıklarından ayırt edilmesi gerektiği bu çalışmada vurgulandı.

Tam idrar tetkiki ÜSE olasılığını tahmin etmek için klinik özellikler ile birleştirilebilir ve çıkan sonuçlar ile anti-mikrobiyal tedavi kararının verilmesine rehberlik eder. Lökosit Esteraz özgülüğü %78, duyarlılığı %83, piyürinin özgülüğü %81, duyarlılığı %73, nitrit testinin özgülüğü %98, duyarlılığı %53'tür [15]. Çalışmamızın lökosit esteraz sonuçları incelendiğinde; hastaların lökosit esteraz sonuçları %1,3'ünde (n=1) negatif, %14,7'sinde (n=11) 1 pozitif (+), %16,0'sında (n=12) 2 pozitif (++), %68,0'inde (n=51) 3 pozitif (+++) olarak saptandı. Çalışmamızda idrarda görülen ortalama lökosit sayısı 142,76 WBC/hpf olup hastalarımızın tamamında piyüri mevcuttu. Nitrit, hastalarımızın sadece 18'inde (%24) pozitif bulundu (Tablo 4.5).

İdrar kültürü ÜSE tanısı için altın standarttır. Duyarlılığı %83, özgülüğü %81'dir [15]. Etkenlere bakıldığında E.coli %80-85 ÜSE'den sorumlu bakteridir. 2. Sırada Klebsiella vardır [17]. Bu çalışmada da literatürle uygun olarak çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunda (%54,7) E.coli ve 2. sırada (%32,0) Klebsiella üremesi görüldü (Şekil 4.14).

ÜSE tanısında altın standart olan idrar kültürü incelemesinde, bakteriler genellikle uygun şekilde plakalanmış idrar örneklerinde 24 saat içinde belirginleşir ve duyarlılık sonuçları 48 saat içinde elde edilir. Bu süre ÜSE'nin neden olduğu komplikasyonlar göz önüne alındığında antibiyoterapi başlanması için uzundur. Nitrit, lökosit esteraz ve piyüri idrar kültürü ile karşılaştırıldığında yüksek hata oranına sahiptir ve sıklıkla gereksiz antibiyotik kullanımına neden olarak antibiyotik direncinin artması ile sonuçlanır. [56]. Enfeksiyonun alt veya üst üriner sistem tutulumu hızlı bir şekilde belirlenmelidir; ancak klinik semptomlar her zaman tanı koymada yeterli değildir. Enfeksiyonun akut döneminde yapılan DMSA

sintigrafisinin renal parankimal tutulumun değerlendirilmesinde çok duyarlı olduğu bilinmektedir; ancak sintigrafi pahalı bir tekniktir, her merkezde bulunmaz ve radyasyona maruziyete neden olur [63]. Bu sebepler ışığında, ÜSE tanısı ve tedavisi hakkında yol gösterici olacak akılcı bir akut faz reaktanı kullanmak gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

ProADM'nin performansı çoğunlukla yetişkinlerdeki glomerüler hastalıklarda incelenmiş olup literatürde ÜSE'si olan çocuklarda ProADM'nin CRP, PCT, WBC ile karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır [55]. Bu çalışma ile objektif bir laboratuvar bulgusu olarak bu biyobelirteçlerin, ÜSE'nin erken tanısını sağlamada ve antibiyotik tedavisinin uzunluğunu belirlemede hekime yardımcı olacağı varsayımında bulunduk, kullanılabilecek bu biyobelirteçler ile komplikasyonların önüne geçebilmeyi, mortalite ve morbiditenin önlenmesini hipotez ettik. Çalışmamızda, çalışma ve kontrol gruplarının ProADM ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$); çalışma grubunun ProADM ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksek bulundu (Şekil 4.4). ProADM ölçümünün kesme noktası ≥ 11679 pmol/L olarak ve ProADM düzeyi ≥ 11679 pmol/L olan çocuklarda ÜSE riskinin 33,8 kat fazla olabileceği saptandı (Tablo 4.7.7a). Bu yüksekliğin, yüksek riskli hastaların ayırt edilmesinde yardımcı olacağını savunmaktayız.

Biyobelirteçlerin yükselmesi bakteriyel istilaya vücudun inflamatuvar yanıtının yansımasıdır ve bu sayede günlük klinik uygulamada hastalığı öngörmede ve şiddetini belirlemede yardımcı olurlar [7]. Zunder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜSE'li hastalarda, ADM'nin böbrekten atılımının azalması, ÜSE'de ProADM artışından sorumlu olabileceği savunulmuştur [90]; ancak bizim çalışmamızda kreatinin ile ProADM ölçümleri arasında negatif istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptandı ($r=-0,385$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.10). Bu durum, ProADM artışında inflamatuvar sitokinlerin rol aldığını desteklemektedir.

Çalışmamızda hastaların yaşı ile biyobelirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11). Bu sonuç, hastaların yaşından bağımsız olarak inflamatuvar yanıt nedeniyle biyobelirteçlerin erken salınımı nedeniyledir [91].

Piyüri, ÜSE tanısı için oldukça güçlü bir prediktör olarak tanımlanmaktadır [15]; ancak bu çalışmadaki 7 hastada piyüri olmasına rağmen hastaların takibinde steril piyüri saptanması, idrar kültürlerinde üreme olmaması, semptomlarının başka hastalıkları düşündürecek yönde değişmesi nedeniyle bu 7 hasta çalışmadan dışlandı. Bu sonuç ile tek başına piyüri ile başvuran hastalarda, ÜSE tanısı için yardımcı biyobelirteçlere ihtiyaç duyulduğu gösterildi. Ayrıca çalışmamıza katılan hastaların idrardaki lökosit sayısı ile tanı sırasında alınan ProADM ve tedaviye yanıtta alınan ProADM ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11). Piyürinin tek başına tanıda yeterli olmadığını, tanının kan tetkikleri ile desteklenmesi gerektiğini ve pozitif kestirim değeri %92,8 olan ProADM'nin tanıyı öngörmede hekime yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Gram negatif mikroorganizmalar arasındaki antibiyotik direnci, ÜSE yönetimini karmaşıktırır. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında endişe verici direnç oranları alarmları vermekte olup; ateşli ÜSE'nin tedavisi için en sıklıkla kullanılan 3. kuşak sefalosporinlere karşı %50'yi aşan direnç oranları bildirmiştir [92, 93]. Bölgesel olarak E.coli izolatlarının duyarlılık oranlarının bilinmesi ÜSE tedavisinde uygun ampirik ajan seçimi için gereklidir; ancak bölgeden bölgeye göre değişen direnç oranları uygun ampirik tedavi seçimini kısıtlayabilir. Çalışmamıza katılan hastaların idrar kültürlerinde E.coli ve Klebsiella üremesi görülenlerde; ilk ölçüme göre son PCT ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.12). Bu sonuç ile PCT'nin tedavi başarısını göstermekte güçlü olduğu gösterildi.

ÜSE ile başvuran çoğu hastada hastalık şiddeti düşük olarak saptanmasına rağmen hastaların %20-30'u ürogenital sistemden kaynaklanan sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile hastaneye başvurur. Erişkin hasta gruplarında yapılan çalışmalarda; ÜSE, diğer septik şok etkenlerinin neden olduğu ölüm oranlarına göre düşük mortaliteye sahip olsa da ürosepsise bağlı ölümlerin %60'a kadar ulaştığı görülmüştür [94-96]. Sepsisi tahmin etmek amacıyla yapılan, Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın ProADM için ROC analizleri incelendiğinde eğri altında kalan alanın (AUC) 0,81, Rey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 0,86 olduğu görüldü [97, 98]. Çalışmamızın ROC analizleri incelendiğinde ProADM için ÜSE'li hastaları doğru şekilde tanımlayan çok iyi bir AUC (0,916) bulundu (Tablo

4.7). ProADM kullanılarak ÜSE ile başvuran hastalarda ürosepsisi yakalama olasılığının kolaylaştığı gösterildi. Çetin ve arkadaşlarının akut piyelonefritli çocuklarda yaptığı çalışmada ise ProADM için AUC 0,83 olarak bulunmuştur ve çalışmamızla benzer şekilde ProADM'nin çocuklarda akut piyelonefritin erken tanısı ve tedavisinde yararlı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. [99].

PCT çoğu merkezde kontrol edilemeyen enfeksiyon kaynağının belirlenmesinde ve antibiyoterapi için yol gösterici olarak kullanılmaktadır [100]. Yakın zamanda bildirilen PCT kılavuzuna göre; PCT'nin, antibiyotik tedavisi, hastanede yatış ve gereksiz antibiyotik kullanımı ile ilgili maliyetleri azalttığı gösterildi [101]. Çalışmamızda PCT için kesme noktası $\geq 0,09$ ng/mL olarak saptandı. PCT'nin kesme noktasındaki düşüklük ile bakteriyel enfeksiyonu yakalamada üstünlüğü gösterildi [98]. PCT ölçümünün 0,09 ng/mL kesme değeri için; duyarlılık %89,33; özgüllük %100 olan çalışmamıza benzer şekilde, Gürgöze ve arkadaşlarının ÜSE'li çocuklarda yaptığı prospektif çalışmada PCT'nin 0,5 ng/mL'lik kesme değeri için %94 duyarlılığa ve %58 özgüllüğe ulaştığı [102], Pecile ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0,8 ng/mL'lik kesme değeri için %83,3 duyarlılık ve %93,6 özgüllüğe ulaştığı görüldü ve mevcut veriler ile, PCT'nin ateşli idrar yolu enfeksiyonu olan çocukların tanısında yararlı bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir [63]. Gervais ve arkadaşları, özellikle akut piyelonefrit sırasında kanda daha çok yükselen bir PCT seviyesi olduğunu doğruladılar [103]. PCT, DMSA sintigrafisine sınırlı erişimi olan merkezlerde hem ÜSE tanısı hem de hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesi için kullanılabilen potansiyel bir biyobelirteçtir. Bu nedenle, PCT serum düzeyi, çocuklarda ÜSE sırasında böbrek hasarını tahmin edebilir [56].

PCT'nin öncelikli olarak sistemik enfeksiyonu gösterdiği kanıtlanmıştır [6]. Bu nedenle ÜSE gibi lokal enfeksiyonu gösterebilmesi için yardımcı biyobelirteçlere ihtiyacı vardır. Biyobelirteçlerin kombine kullanımının, klinik tanıyı öngörmeyi kolaylaştıracağını düşündük ve çalışmamızda ProADM, PCT birlikteliğinin ÜSE tanısını öngörmede 189,8 kat üstün olduğunu gördük (Tablo 4.7.7b). Benzer şekilde yapılan çalışmalarda da ProADM'nin biyobelirteçler ile kombine kullanımında tanı verimliliğinin arttığı görüldü [98, 104]. Kombinasyonun mantığı, bu prohormonların aynı gen ailesinden iki ürünü yansıtması; ancak farklı eylemlere sahip olmasıdır. Bu iki biyobelirteçin birlikte kullanılması patojenlerden bağımsız şekilde tanıyı

belirgin şekilde iyileştirdiği görülmüştür [105]. Ayrıca çalışmamızda, CRP ile ProADM'nin beraber kullanımının 121,1 kat ÜSE tanısını öngörmeye üstün olduğu gösterildi (Tablo 4.7.7c). Bu sonuç ile CRP'ye kıyasla PCT ve ProADM'nin beraber kullanımının tanıyı öngörmeye hekime kolaylık sağlayacağı gösterildi.

Çalışmamıza katılan hastaların CRP için kesme noktası 0,12 mg/dL olarak ve AUC 0,93 olarak saptandı. Bu değer, ProADM ile aynı duyarlılığa sahip iken (%86,7), CRP'nin özgüllüğü %100 olarak bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde Benito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ÜSE geçiren hastalarda ProADM için ROC eğrisi altında kalan alan 0,59 iken CRP için 0,70, PCT için 0,75 bulunarak ProADM'nin CRP'den daha düşük bir tanısal doğruluğa sahip olduğu görüldü. Farklı olarak çalışmamızda WBC için AUC 0,85 ile en düşük tanısal değere sahip iken Benito ve arkadaşlarının çalışmasında WBC için AUC 0,65 ile 3. sırada yer alıyordu. [91]. Çalışmamızda, CRP'nin, ProADM'den daha yüksek özgüllüğe sahip olması ise biyobelirteçlerin yarı ömürlerindeki değişikliklere bağlandı. PCT enfeksiyonun 3-6. saatinde yükselip, 6-8. saatinde zirveye ulaşırken; CRP seviyeleri kanda 6-8 saatte yükselir ve 36-50 saatte zirveye ulaşır. [106]. ADM için yarılanma ömrü 22 dakikadır ve enfeksiyon sırasından serumda tespit edilmesi çok zor olması nedeniyle enfeksiyon belirteci olarak ProADM kullanılmaktadır. ProADM'nin ise yarılanma ömrü net olarak bilinmemektedir [107]. Hastalardan alınan kan tetkikleri ile enfeksiyonun başlama süresi arasında geçen zaman bilinmemesi nedeniyle bu sonucun ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Ateşli ÜSE'si olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan çocukların çoğunda lökositoz olmadığı gösterildi. Lökositoz sadece %42'sinde bulundu. Ayrıca, bu çalışmada lenfositik lökositoz çok nadir iken, hastaların %88'inde nötrofil bulunmuştur [108]. Çalışmamıza katılan hastaların WBC ölçümlerinin çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$) (Şekil 4.7). WBC'nin ateş ile olan ilişkisine bakıldığında, ateşi görülen hastalarda; ilk ölçüme göre son WBC ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$; $p<0,01$) (Tablo 4.13). Bu sonuç ile WBC'nin enfeksiyon ve inflamasyonun tipinden bağımsız olarak ateşli her durumda artabileceği gösterildi; çünkü WBC çalışmamızda ÜSE tanısı için en düşük pozitif prediktif değere (%88,4)

sahipti. WBC gibi geleneksel biyobelirteçler ile tanıyı elde etme şansının düşük olduğu gösterildi.

Erişkin hasta popülasyonunda ÜSE ve ProADM ilişkisine bakılan çalışmalarda; hastalarda komplike ve komplike olmayan ÜSE'yi ayırt ederek hastane yatışı ve yatış sürelerini azaltmak hedeflenmiştir [6, 7, 90]. Pediatrik popülasyonda ise özellikle süt çocukluğu döneminde geçirilen ÜSE, hastane yatışı gerektirir ve kılavuzlarla belirlenen ortalama tedavi süresi 7-10 gündür [109]. Bu nedenle, bizim hastalarımızın tamamı hastaneye yatırılarak tedavi edilen hasta grubu arasından seçildi. Yatış süresi $8,45 \pm 1,32$ gün olarak bulundu.

Biyobelirteçler, hasta özelliklerinden bağımsız olarak tedavinin kesilmesi için en uygun zamanı objektif olarak tanımlama potansiyeline sahiptir. Çalışmamızda tedavi başarısı yüksekti ve bütün hastalar tedavilerini tamamlayarak taburcu edildi. Stalenhoef ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCT, ProADM ve CRP'nin 7 günlük tedavi süresinin sonucunu tahmin etmede yardımcı olmadığı görüldü. Bu sonuç ise tüm hastaların en az 7 gün tedavi edilmiş olması ve verilen bu süre zarfında tedavi başarısının yüksek beklenmesine bağlandı [7]. Başka bir çalışmada ise ProADM kinetiğindeki değişikliklerin, devam eden anti-mikrobiyal tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastaların belirlenmesinde kullanılabileceği gösterildi [78, 79]; ancak bizim çalışmamızda tedaviye yanıt alınamayan hasta olmaması nedeniyle bu değişiklik değerlendirilemedi.

Çalışmamızda hastanede yatış süresi ile biyobelirteçler arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.11). Angeletti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaneye yatış anındaki ve antibiyotik tedavisinin 3-5.günüdeki ProADM seviyeleri arasında anlamlı bir azalma görülmemiştir [110]. Benzer şekilde çalışmamızda da ProADM seviyeleri tedavinin başında tanı amaçlı alınan kan tetkiklerinde yüksek iken, tedaviye yanıt amacıyla alınan tetkiklerde kandaki seviyelerinde düşme saptandı; ancak çocukların ilk ölçüme göre son ölçüm ProADM düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Bu veriler ışığında ProADM'nin tanı anında güçlü bir biyobelirteç olduğu; ancak hastaların takibinde yetersiz kaldığı gösterildi.

Çalışma grubunun antibiyogram duyarlılıklarına göre tedavi için kullandıkları ilaçların dağılımı Tablo 4.14'te görülmektedir. En çok kullanılan ilaçlar sırasıyla %50,7'sinde (n=38) Sefriakson, %25,3'ünde (n=19) Meropenem, %13,3'ünde (n=10) Sefotaksim ve %12,0'sinde (n=9) Ampisilindir. Meropenem gibi geniş spektrumda kullanılan bir antibiyotiğin %13,3 (n=10) oranında kullanılması ile antibiyotik direncinin artmakta olduğu ve direnç profili açısından tehdit oluşturduğu gösterildi.

Çalışmanın güçlü yönü, her klinisyen tarafınca tanınabilen gerçek hayattaki tüm ÜSE spektrumunu yansıtan ileriye dönük tasarımıdır. ÜSE'li çocuk hastalarda ProADM'nin prediktif değerine odaklanan ve PCT, CRP ve WBC gibi biyobelirteçler ile karşılaştırma yapan ilk ileriye dönük çalışmadır. Ayrıca ProADM düzeylerinin tedavinin başlangıcında ve tedaviye yanıtta değerlendirilmesi nedeniyle hastalığın klinik seyrindeki değişikliklerle ilişkili olup olmadığı analiz edildi. Bu sonuç ile ProADM'nin takipten çok, hastaların tanısı anında kullanılması gereken bir biyobelirteç olduğu gösterildi. Spearman's korelasyon katsayısı ProADM'nin PCT, CRP ve WBC ile pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona sahip olduğunu göstermektedir; ancak zayıf ilişki saptandı ($r=0,470$; $p=0,001$; $p<0,01$). Böylece mevcut biyobelirteçler ile beraber kullanımında tanıyı tahmin etme olasılığının arttığı görüldü.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise ProADM ölçümünün diğer biyobelirteçler gibi hemen yatak başında değil daha sonradan gerçekleştirilmiş olması olabilir; ancak kan örneklerinin donmuş olarak saklanması ve ardından donma-çözülme döngülerinin ölçülen konsantrasyon üzerine hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir [111].

5.2. SONUÇ

1. Bu çalışma ile ProADM'nin, ÜSE'nin erken ve doğru tanısını önemli ölçüde iyileştirdiği ortaya konuldu.
2. ÜSE geçiren hastalarda PCT'nin etkeni tahmin etmede hekime yardımcı olabileceği gösterildi.

3. PCT ile yeni geliştirilmekte ve kullanılmakta olan ProADM'nin kombine kullanımının tanıyı tahmin etmede, antibiyotiğin zamanlaması ve enfeksiyonun şiddeti hakkında bilgi sağlamada hem lokalize hem de sistemik bakteriyel enfeksiyonu belirlemede, CRP ve WBC gibi geleneksel biyobelirteçlerden daha üstün olduğu gösterildi.
4. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde mortalite görülmemesi nedeniyle, biyobelirteçlerin mortalite üzerine etkisi değerlendirilemedi. Bu nedenle ÜSE geçiren çocuklarda biyobelirteçler ile mortalite arasındaki ilişkiyi belirlemek için ileriye dönük çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.
5. Bu çalışma sonuçları daha geniş örneklem sayılı ileriye dönük çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Megged, O., *Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children*. Pediatric Nephrology, 2014. **29**(9): p. 1583-1587.
2. Sharifian, M., et al., *Microbial sensitivity pattern in urinary tract infections in children: a single center experience of 1,177 urine cultures*. Japanese journal of infectious diseases, 2006. **59**(6): p. 380.
3. Jakobsson, B., et al., *99m Technetium-dimercaptosuccinic acid scan in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings*. Pediatric Nephrology, 1992. **6**(4): p. 328-334.
4. Xu, R.-Y., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis*. BMC urology, 2014. **14**(1): p. 1-5.
5. Ramlakhan, S., et al., *Clinical options for the treatment of urinary tract infections in children*. Clinical Medicine Insights: Pediatrics, 2014. **8**: p. CMPed. S8100.
6. Drozdov, D., et al., *Procalcitonin, pyuria and proadrenomedullin in the management of urinary tract infections—‘triple p in uti’: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2013. **14**(1): p. 84.
7. Stalenhoef, J.E., et al., *Procalcitonin, mid-regional proadrenomedullin and C-reactive protein in predicting treatment outcome in community-acquired febrile urinary tract infection*. BMC infectious diseases, 2019. **19**(1): p. 161.
8. Mori, R., M. Lakhanpaul, and K. Verrier-Jones, *Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance*. Bmj, 2007. **335**(7616): p. 395-397.

9. Mantadakis, E., et al., *Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies*. The Journal of pediatrics, 2009. **155**(6): p. 875-881. e1.
10. Kotoula, A., et al., *Procalcitonin for the early prediction of renal parenchymal involvement in children with UTI: preliminary results*. International urology and nephrology, 2009. **41**(2): p. 393.
11. Litke, A., et al., *The potential impact of biomarker-guided triage decisions for patients with urinary tract infections*. Infection, 2013. **41**(4): p. 799-809.
12. Kunin, C.M., E. Zacha, and A.J. Paquin Jr, *Urinary-Tract Infections in Schoolchildren: Prevalence of Bacteriuria and Associated Urologic Findings*. New England Journal of Medicine, 1962. **266**(25): p. 1287-1296.
13. Kunin, C.M., *The natural history of recurrent bacteriuria in schoolgirls*. New England Journal of Medicine, 1970. **282**(26): p. 1443-1448.
14. Raz, R., *Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management*. International journal of antimicrobial agents, 2003. **22**: p. 45-47.
15. Subcommittee on Urinary Tract Infection, S.C.o.Q.I. and Management, *Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. 2011, Am Acad Pediatrics.
16. Ginsburg, C.M. and G.H. McCracken, *Urinary tract infections in young infants*. Pediatrics, 1982. **69**(4): p. 409-412.
17. Didier, C., et al., *Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics*. European journal of pediatrics, 2012. **171**(4): p. 681-687.
18. Frendéus, B., et al., *Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart*. The Journal of experimental medicine, 2000. **192**(6): p. 881-890.

19. Kher K., Schnaper H.W., and Greenbaum L.A., *Clinical pediatric nephrology*. 2017: CRC Press. PP.967-991.
20. Smellie, J., et al., *Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10–41 years in 226 adults*. *Pediatric Nephrology*, 1998. **12**(9): p. 727-736.
21. Bocquet, N., et al., *Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children*. *Pediatrics*, 2012. **129**(2): p. e269-e275.
22. Excellence, N.I.f.C., *Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management*. Clinical guideline.. nice. org. uk/guidance/cg54, 2007.Last updated 31 October 2018.
23. Baumer, J. and R. Jones, *Urinary tract infection in children*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 2007. **92**(6): p. 189-192.
24. Mårild, S. and U. Jodal, *Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age*. *Acta Paediatrica*, 1998. **87**(5): p. 549-552.
25. Hallett, R., L. Pead, and R. Maskell, *Urinary infection in boys: a three-year prospective study*. *The Lancet*, 1976. **308**(7995): p. 1107-1110.
26. Bergström, T., H. Larson, and J. Winberg, *Studies of urinary tract infections in infancy and childhood: XII. Eighty consecutive patients with neonatal infection*. *The Journal of pediatrics*, 1972. **80**(5): p. 855-857.
27. Honkinen, O., et al., *Bacteremic urinary tract infection in children*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2000. **19**(7): p. 630-634.
28. Hoberman, A., et al., *Prevalence of urinary tract infection in febrile infants*. *The Journal of pediatrics*, 1993. **123**(1): p. 17-23.
29. Turner, M.E., J. Weinstein, and K. Kher, *Acute renal failure secondary to pyelonephritis*. *Pediatrics*, 1996. **97**(5): p. 742-743.

30. Jerardi K E and Jackson E C 2019 Urinary Tract Infections Nelson Textbook of Pediatrics ed R M Kliegman, J.W.S.G., N J Blum, S S Shah, R C Tasker, K M Wilson and R E Behrman (Elsevier) pp 10943–64.
31. Wippermann, C.F., et al., *Renal abscess in childhood: diagnostic and therapeutic progress*. The Pediatric infectious disease journal, 1991. **10**(6): p. 446-450.
32. Holcomb, G.W., J.P. Murphy, and D.J. Ostlie, *Ashcraft's Pediatric Surgery E-Book*. 2014: Elsevier Health Sciences.
33. Fussell, E.N., et al., *Adherence of bacteria to human foreskins*. The Journal of urology, 1988. **140**(5 Part 1): p. 997-1001.
34. Shim, Y.H., J.W. Lee, and S.J. Lee, *The risk factors of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary systems*. Pediatric Nephrology, 2009. **24**(2): p. 309-312.
35. Hiraoka, M., et al., *Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection*. Pediatrics international, 2002. **44**(6): p. 658-662.
36. Korhonen, T., et al., *The role of pili in the adhesion of Escherichia coli to human urinary tract epithelial cells*. Scandinavian journal of infectious diseases. Supplementum, 1982. **33**: p. 26.
37. Spurbeck, R.R., et al., *Fimbrial profiles predict virulence of uropathogenic Escherichia coli strains: contribution of ygi and yad fimbriae*. Infection and immunity, 2011. **79**(12): p. 4753-4763.
38. Frendéus, B., et al., *Escherichia coli P fimbriae utilize the Toll-like receptor 4 pathway for cell activation*. Molecular microbiology, 2001. **40**(1): p. 37-51.
39. Delanghe, J. and M. Speeckaert, *Preanalytical requirements of urinalysis*. Biochimica medica: Biochimica medica, 2014. **24**(1): p. 89-104.
40. Kunin, C.M., et al., *Detection of urinary tract infections in 3-to 5-year-old girls by mothers using a nitrite indicator strip*. Pediatrics, 1976. **57**(6): p. 829-835.

41. Hoberman, A., et al., *Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever*. The Journal of pediatrics, 1994. **124**(4): p. 513-519.
42. Abrahamsson, K., et al., *Staphylococcus saprophyticus urinary tract infections in children*. European journal of pediatrics, 1993. **152**(1): p. 69-71.
43. Massanyi, E.Z., et al., *Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux*. Urology, 2013. **82**(4): p. 905-909.
44. Hoberman, A., et al., *Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(3): p. 195-202.
45. Roberts, J., *Experimental pyelonephritis in the monkey. III. Pathophysiology of ureteral malfunction induced by bacteria*. Investigative urology, 1975. **13**(2): p. 117-120.
46. Shaikh, N., et al., *Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data*. JAMA pediatrics, 2014. **168**(10): p. 893-900.
47. Rushton, H.G., *The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions*. Pediatric Nephrology, 1997. **11**(1): p. 108-120.
48. Zhang, X., et al., *Accuracy of early DMSA scan for VUR in young children with febrile UTI*. Pediatrics, 2014. **133**(1): p. e30-e38.
49. Ladhani, S. and W. Gransden, *Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates*. Archives of disease in childhood, 2003. **88**(5): p. 444-445.
50. Hoberman, A., et al., *Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children*. Pediatrics, 1999. **104**(1): p. 79-86.
51. Hellerstein, S., *Antibiotic treatment for urinary tract infections in pediatric patients*. Minerva pediatrica, 2003. **55**(5): p. 395.

52. Tran, D., D.G. Muchant, and S.C. Aronoff, *Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients*. The Journal of pediatrics, 2001. **139**(1): p. 93-99.
53. Hiraoka, M., et al., *Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy*. Pediatric Nephrology, 2003. **18**(2): p. 115-118.
54. Elder, J.S., et al., *Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children*. The Journal of urology, 1997. **157**(5): p. 1846-1851.
55. Garazzino, S., E. Altieri, and M. Denina, *The Role of Pro-Adrenomedullin as a Marker of Severe Bacterial Infection in Children: A Review*. Reports—Medical Cases, Images, and Videos, 2019. **2**(3): p. 17.
56. Masajtis-Zagajewska, A. and M. Nowicki, *New markers of urinary tract infection*. Clinica chimica acta, 2017. **471**: p. 286-291.
57. Sproston, N.R. and J.J. Ashworth, *Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection*. Frontiers in immunology, 2018. **9**: p. 754.
58. Vickers, N.J., *Animal communication: when i'm calling you, will you answer too?* Current biology, 2017. **27**(14): p. R713-R715.
59. Black, S., I. Kushner, and D. Samols, *C-reactive protein*. Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(47): p. 48487-48490.
60. Mushi, M.F., et al., *C-reactive protein and urinary tract infection due to Gram-negative bacteria in a pediatric population at a tertiary hospital, Mwanza, Tanzania*. African Health Sciences, 2019. **19**(4): p. 3217-3224.
61. Chacha, F., et al., *Utility of qualitative C-reactive protein assay and white blood cells counts in the diagnosis of neonatal septicaemia at Bugando Medical Centre, Tanzania*. BMC pediatrics, 2014. **14**(1): p. 248.

62. Naseri, M., *Alterations of peripheral leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in febrile urinary tract infection*. 2008.
63. Pecile, P., et al., *Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children*. Pediatrics, 2004. **114**(2): p. e249-e254.
64. Maton, A., *Human biology and health*. 1997: Prentice Hall.PP.91-105.
65. Taha, E. H., Elshiekh, M., Alborai, A., Hajo, E. Y., Hussein, A., Awad, K. M.,& Musa, O. A. (2018). Normal range of white blood cells and differential count of Sudanese in Khartoum state. *Int J Adv Med*, 5(4), 784-787.
66. Lo, D.S., et al., *Clinical and laboratory features of urinary tract infections in young infants*. Brazilian Journal of Nephrology, 2018. **40**(1): p. 66-72.
67. Assicot, M., et al., *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. The Lancet, 1993. **341**(8844): p. 515-518.
68. Memar, M.Y., et al., *Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017. **96**: p. 936-943.
69. Nylen, E.S., et al., *Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis*. Critical care medicine, 1998. **26**(6): p. 1001-1006.
70. Robinson, P. and S.K. De, *How to use... Procalcitonin*. Archives of Disease in Childhood-Education and Practice, 2018. **103**(5): p. 257-262.
71. Bossink, A.W., A.J. Groeneveld, and L.G. Thijs, *Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase- α 1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables*. Clinical infectious diseases, 1999. **29**(2): p. 398-407.
72. Carrol, E., A. Thomson, and C. Hart, *Procalcitonin as a marker of sepsis*. International journal of antimicrobial agents, 2002. **20**(1): p. 1-9.
73. Christ-Crain, M., et al., *Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial*. The Lancet, 2004. **363**(9409): p. 600-607.

74. Bouadma, L., et al., *Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial*. The Lancet, 2010. **375**(9713): p. 463-474.
75. Leroy, S., et al., *Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in pediatric UTI*. Pediatrics, 2013. **131**(5): p. 870-879.
76. Zudaire, E., S. Portal-Núñez, and F. Cuttitta, *The central role of adrenomedullin in host defense*. Journal of leukocyte biology, 2006. **80**(2): p. 237-244.
77. Valenzuela-Sanchez, F., et al., *New role of biomarkers: mid-regional proadrenomedullin, the biomarker of organ failure*. Annals of translational medicine, 2016. **4**(17).
78. Mierzczała-Pasierb, M. and M. Lipińska-Gediga, *Sepsis diagnosis and monitoring—procalcitonin as standard, but what next?* Anaesthesiology Intensive Therapy, 2019. **51**(1).
79. Elke, G., et al., *The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis-a secondary analysis of a large randomised controlled trial*. Critical Care, 2018. **22**(1): p. 79.
80. Míguez, C., Souverbielle, C. T., Haro, A., Guerrero, G., Pérez-Egido, L., García-Gamiz, M., & Maraño, R. (2016). Evaluation of proadrenomedullin as a diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children. *The American journal of emergency medicine*, 34(12), 2298-2305.
81. Shaikh, N., et al., *Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis*. The Pediatric infectious disease journal, 2008. **27**(4): p. 302-308.
82. Shaw, K.N., et al., *Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department*. Pediatrics, 1998. **102**(2): p. e16-e16.
83. Shaikh, N., et al., *Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring*. JAMA pediatrics, 2016. **170**(9): p. 848-854.
84. Shaikh, N., et al., *Does this child have a urinary tract infection?* Jama, 2007. **298**(24): p. 2895-2904.

85. Struthers, S., et al., *Parental reporting of smelly urine and urinary tract infection*. Archives of disease in childhood, 2003. **88**(3): p. 250-252.
86. Gauthier, M., et al., *Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months*. Pediatrics, 2012. **129**(5): p. 885-890.
87. Zorc, J.J., D.A. Kiddoo, and K.N. Shaw, *Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections*. Clinical microbiology reviews, 2005. **18**(2): p. 417-422.
88. Shaikh, N., et al., *Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children*. JAMA pediatrics, 2018. **172**(6): p. 550-556.
89. Chang, S.L. and L.D. Shortliffe, *Pediatric urinary tract infections*. Pediatric Clinics, 2006. **53**(3): p. 379-400.
90. Zunder, S., et al., *Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection*. Clinical Microbiology and Infection, 2014. **20**(10): p. 1048-1054.
91. Benito, J., et al., *Lack of value of midregional pro-adrenomedullin and C-terminal pro-endothelin-1 for prediction of severe bacterial infections in infants with fever without a source*. European journal of pediatrics, 2013. **172**(11): p. 1441-1449.
92. Organization, W.H., *Antimicrobial resistance: global report on surveillance: World Health Organization*. Geneva, Switzerland, 2014.
93. Stalenhoef, J.E., J.T. van Dissel, and C. van Nieuwkoop, *Febrile urinary tract infection in the emergency room*. Current opinion in infectious diseases, 2015. **28**(1): p. 106-111.
94. Brun-Buisson, C., *The epidemiology of the systemic inflammatory response*. Intensive care medicine, 2000. **26**(1): p. S064-S074.

95. Rosser, C.J., R.L. Bare, and J.W. Meredith, *Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter*. The American journal of surgery, 1999. **177**(4): p. 287-290.
96. Stalenhoef, J.E., et al., *Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection*. Journal of Infection, 2018. **77**(1): p. 18-24.
97. Wang, R.-l. and F.-x. Kang, *Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin*. Chinese Journal of Traumatology (English Edition), 2010. **13**(3): p. 152-157.
98. Rey, C., et al., *Pro-adrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: a prospective study*. Critical Care, 2013. **17**(5): p. R240.
99. Cetin, N., Z.K. Kiraz, and A. Gencler, *Serum Presepsin, Proadrenomedullin and Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) as Biomarkers for the Diagnosis of Acute Pyelonephritis*. Indian Pediatr, 2020. **57**(8): p. 715-718.
100. Giamarellos-Bourboulis, E., et al., *Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study*. Journal of Hospital Infection, 2011. **77**(1): p. 58-63.
101. Schuetz, P., et al., *Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2015. **53**(4): p. 583-592.
102. Gürgöze, M.K., et al., *Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis*. Pediatric Nephrology, 2005. **20**(10): p. 1445-1448.
103. Gervaix, A., et al., *Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection*. The Pediatric infectious disease journal, 2001. **20**(5): p. 507-511.

104. Spoto, S., et al., *Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock*. Microbial Pathogenesis, 2019. **137**: p. 103763.
105. Angeletti, S., et al., *Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2013. **51**(5): p. 1059-1067.
106. Tambo, M., et al., *Presepsin and procalcitonin as predictors of sepsis based on the new Sepsis-3 definitions in obstructive acute pyelonephritis*. BMC urology, 2020. **20**(1): p. 1-7.
107. Hirayama, N., et al., *Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans*. Life sciences, 1999. **64**(26): p. 2505-2509.
108. Krzemień, G., et al., *Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2*. Medical Science Monitor, 2004. **10**(11): p. CR593-CR597.
109. Michael, M., et al., *Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003(1).
110. Angeletti, S., et al., *Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-pro ADM) in bacterial infections*. Apmis, 2015. **123**(9): p. 740-748.
111. Morgenthaler, N.G., et al., *Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay*. Clinical chemistry, 2005. **51**(10): p. 1823-1829.

Ek A: Pro-adrenomedüllinin, Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısındaki Yeri ve C-reaktif Protein, Prokalsitonin, Kan Lökosit Sayısı ile Karşılaştırılması

1-Hasta isim soyisim:

2-Hasta numarası:

3-Cinsiyet ve yaş:



4-Tanı: Üriner Sistem Enfeksiyonu

5-Semptom:

- Asemptomatik
- Beslenmede azalma.
- Karın ağrısı
- İdrarda yanma
- Ateş (>38°C)
- Huzursuzluk
- Bulantı/kusma
- Hematüri

☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐

6-Fizik Muayene Bulguları:

- Normal
- Suprapubik hassasiyet
- Sakral bölgede: -pigmentasyon
 - lipom
 - sinüs
 - vasküler lezyon
 - kılınmada artış
- Diğer (...)

☐
☐
☐
☐
☐
☐

7-Laboratuvar:

KAN TETKİKLERİ:

Lökosit sayısı: ... mm3

C-Reaktif Protein: ... mg/dL

Serum Kreatinin: ... mg/dL

Prokalsitonin: ...

İDRAR TETKİKLERİ:

-Lökosit esterase: 1+ 2+ 3+

-Lökosit sayısı: ... hpf

-Nitrit: + -

-Eritrosit sayısı: ... hpf

İdrar Kültürü: (Kateter ile alınan idrar)

Antibiyogram:

8-Verilen tedavi:

9-Tedavi verilme süresi:

10-Var ise radyolojik inceleme:

Ek B: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

A.1:

J: Etik Kurulu Kararı

Tarih: 30.10.2019

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pro-Adrenomedullinin, Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısındaki Yeri ve C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, Kan Lökosit Sayısı İle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI: S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ: Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON: 216 570 91 90
	FAKS: 216 565 55 26
	E-POSTA: etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Asuman Kırıl		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Retrospektif	☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0335	Tarih: 30.10.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış etik kurul üye tanı sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: 

Ek B: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

Tarih: 30.10.2019

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pro-Adrenomedüllinin, Çocuklarda Üriner Sistem Enfeksiyonu Tanısındaki Yeri ve C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, Kan Lökosit Sayısı İle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: