

Çocuklarda akut piyelonefritte tanısal belirteç olarak idrar interlökin-8 düzeyleri

Urine levels of interleukin-8 as diagnostic marker of acute pyelonephritis in children

Arzu TANINMIŐ, Ferah SÖNMEZ, Dilek YILMAZ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, Aydın

ÖZ

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonu çocuklarda yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarından olup, hala ülkemizde kronik böbrek hastalığına neden olan hastalıkların ilk sıralarında yer almaktadır. Bakteriyel enfeksiyona yanıtta, inflamatuvar sitokinlerden interlökin-8 önemli rol alır. Bu çalışmanın amacı, idrar yolu enfeksiyonu tanısı ve lokalizasyonunu saptamada idrar interlökin-8 düzeyinin etkisini değerlendirmektir.

Yöntemler: Çalışmaya idrar yolu enfeksiyonu tanılı, 1 ay -15 yaş arası, 82 çocuk ve 49 sağlıklı çocuk alındı. Hastalar Jodal'ın idrar yolu enfeksiyon tanı kriterlerine göre, akut piyelonefrit (n=39) ve sistit (n=43) grupları olarak ayrıldı. Ateş, C-reaktif protein, beyaz küre hücresi, eritrosit sedimentasyon hızı ve interlökin-8 düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: İki çalışma grubu arasında ateş, CRP ve ESH düzeyleri açısından anlamlı farklık saptandı (p<0,05). Ayrıca piyelonefrit grubunda idrar interlökin-8 düzeyi (medyan 499 pg/ml) sistit grubuna (252,1 pg/ml) göre anlamlı yüksek saptandı (p<0,001). Ayrıca idrar interlökin-8 düzeyi idrar lökosit sayısı ile korele saptandı (r=0,5, p<0,005).

Sonuç: Bu bulgular, ateşli çocuklarda akut piyelonefritin erken tanısında idrar IL-8 düzeyinin yararlı bir tanısal belirteç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Akut piyelonefrit, çocuklar, interlökin-8, idrar yolu enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Urinary tract infection is a common infectious disease in children and it takes the first place among diseases which cause chronic kidney disease in our country. The inflammatory cytokine interleukin-8 plays an important role in response to bacterial infection. The aim of this study is to evaluate the effects of urine interleukin-8 level on diagnosis and localization of urinary tract infection.

Methods: A total of 82 children aged 1 month to 15 years with urinary tract infection and 49 healthy children were included in the study. The patients were divided into the acute pyelonephritis group (n=39) and cystitis group (n=43) according to the Jodal's criteria of urinary tract infection (UTI). Body temperature, C-reactive protein; white blood cell count; erythrocyte sedimentation rate and interleukin-8 levels were evaluated.

Results: There was a significant difference between two study groups related with fever, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate (p<0.05). Significantly, higher urine interleukin-8 levels were found in children with acute pyelonephritis (median 499 pg/ml) than in those with cystitis (252.1 pg/ml) (p<0.001). Also, urine interleukin-8 in children were positively correlated with urine leukocyte counts (r=0.5, p<0.005).

Conclusion: These results indicate that urine interleukin-8 level is a useful diagnostic marker for early recognition of acute pyelonephritis in febrile children.

Key words: Acute pyelonephritis, children, interleukin-8, urinary tract infection

Alındığı tarih: 22.02.2016

Kabul tarihi: 21.03.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Dilek Yılmaz,
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, 09100 Aydın
e-mail: dr.dlkyilmz@gmail.com

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), infant ve çocuklarda sık görülen enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Klinikte üç şekilde görülen, hastalığın en ciddi formu akut piyelonefrittir ⁽¹⁾. Özellikle yenidoğan döneminde akut komplikasyonlarla mortaliteye neden olabilir. Çocuklarda yineleyen İYE, böbrekte skar dokusu oluşmasına, hipertansiyona ve sonuçta kronik böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir ⁽²⁾. Ülkemizde çocuklarda kronik böbrek yetmezliği etiolojisinde yineleyen İYE ve vezikoureteral reflü hala ilk sıralarda yer almaktadır ^(3,4).

Çocukluk çağında İYE tanısı konduktan sonra, akut piyelonefrit (APN) ile sistit ayrımının kısa zamanda, doğru yapılması ve tedavinin hemen başlanması önemlidir ⁽²⁾. Bu ayrımı yapmak için klinik bulgular, akut faz belirteçleri, böbreğin sintigrafik incelemesi en sık kullanılan yöntemlerdir ⁽²⁾. Patogenezi, tedavisi ve prognozu farklı olan alt ve üst İYE ayrımının doğru yapılması skar gelişimini önlemek açısından oldukça önemlidir ⁽²⁾. Ancak her zaman bu ayrımı yapmak kolay değildir.

Sitokinler, küçük ve suda çözünen moleküllerdir. İdrar yolu enfeksiyonunda, bakteriyel patojenlere karşı immün yanıt ve yangısal işlemde aracı olarak rol alırlar ^(4,5). İnterlökin-8 (IL-8), pro-inflamatuvar bir mediatör olup, üroepitelden salınarak İYE’de kapillerden üroepitele ve idrara nötrofil geçişini sağlar ⁽¹⁾. Ayrıca insan mezangiyal böbrek hücreleri ve kortikal epitel hücreleri de IL-8 salgılar. Skar oluşumunda sorumlu olan nötrofillerin göçünde, IL-8’in etkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir ⁽⁶⁾. Çocuklarda İYE’de, böbrek hasarı ve fibroziste IL-8’in idrarda arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir ^(1,5,7).

Bu çalışmada, çocuklarda İYE tanısında ve ayrıca akut piyelonefrit ile sistit ayrımında, idrar IL-8 düzeyinin ayırıcı tanıdaki yerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, prospektif ve kontrollü olarak yapıldı. Yerel etik kurul onayı alındı. Tüm olgulardan bilgi-

lendirilmiş aile onamı alındı. Çocuk polikliniği ve acil serviste, idrar yolu enfeksiyonundan şüphelenilen ve idrarda piyürisi olan, 1 ay-15 yaş arası (ort yaş 6,5±3,6 yıl), 82 çocuk çalışmaya alındı. İdrar yolu enfeksiyon tanısı, klinik, fizik muayene bulguları ve idrar kültürü ile kondu ⁽⁵⁾. İdrar sediment incelemesinde, ışık mikroskobide kırkılık büyütmede her alanda ≥5 lökosit saptanması da piyüri olarak tanımlandı. Daha önce tedavi dozunda antibiyotik kullanan, idrar kültüründe birden fazla mikroorganizma üreyen, beraberinde başka hastalığı olan (sepsis, vb.) ve onam vermeyen olgular çalışmaya alınmadı. Hasta grubu değerlendirilip, İYE geçirme öyküsü, yapılan ameliyatlar, görüntüleme yöntemleri ve yakınmaların süresi sorgulandı. Rastgele seçilmiş, 49 sağlıklı (daha önce İYE geçirme öyküsü, eşlik eden başka hastalığı, ailede böbrek hastalığı olmayan ve idrar mikroskobisiyle-daldırma çubuğu normal olan) çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmaya alınan olguların idrar örneği antibiyotik tedavisi öncesi alındı. Mesane kontrolünü kazanmış çocuklardan, orta akım idrar örneği alındı. Diğer olguların idrar örneği torba ile alındı. İdrar örneği santrifüj edilmeden önce idrar daldırma çubuğu ile değerlendirilip, kültür örneği bekletilmeden gönderildi. Aynı idrardan alınan diğer örnek, 1500 rpm’de 5 dk. santrifüj edilip altta kalan sedimentin mikroskopik değerlendirmesi, giemsa ile boyanarak lökosit dağılımı değerlendirilmesi ve eşzamanlı otomatik hücre sayma cihazı (OHSC) ile idrar lökosit sayısı ve dağılımı incelendi.

Çalışmada alt ve üst İYE ayrımı, modifiye Jodal 8 tanı kriterlerine göre, >38,50 vücut ısısının olması, lökositoz, c-reaktif protein (CRP) (>25 ng/ml) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (>35 mm/saat) yüksekliği, kostavertebral açığı hassasiyeti, böbrek konsantrasyon yeteneğinin azalması ve dimerkaptosüksinik asit (DMSA) değişikliklerinden üç veya üzerinde pozitif bulgusu olanlar APN, diğer olgular sistit olarak değerlendirildi. Sonuçta, çalışmaya alınan çocuklar üç gruba ayrılarak, grup 1 APN, grup 2 sistit ve grup 3 kontrol olarak sınıflandırıldı. Tüm kan örnekleri antibiyotik tedavisi öncesi alındı. Kan

lökosit sayısı, yaşa göre normalin üstünde olduğunda lökositoz olarak kabul edildi ⁽⁹⁾.

İnterlökin-8 çalışılmak üzere alınan 2 ml idrar, -40°C’de dondurularak bekletildi. Daha sonra, sitokin analizi yapılmadan önce oda ısısında çözündürülüp, 5000 rpm’de 10 dk. santrifüj edildi. İdrar IL-8 düzeyi, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ticari kit (human) (Bender MedSystem Inc, Burlingame, USA, Katalog No: BMS204/3) kullanılarak ölçüldü. Tüm ölçümler iki kez çalışıldı ve sonuçlar otomatik mikropate yöntemiyle okundu. Ticari kit içindeki prosedürde, serum IL-8 düzeyleri 0-434 pg/ml arasında verilmiş olup, ortalama değer 36 pg/ml olarak bildirilmişti. İdrar değerleri için, bulunan değerler hasta popülasyonunda kendi içindeki karşılaştırma gruplarına göre değerlendirildi.

Hasta grubunda daha önceden çekilmiş DMSA filmleri olanların sonuçları, normal ve skarlı olarak değerlendirildi. Aynı şekilde daha önce çekilmiş miksiyosistüretrografi (MSUG) filmi olan çocukların sonuçları, “Uluslararası Veziköüretal Reflü Sınıflamasına” göre yapıldı. Ayrıca ultrasonografi (USG) değerlendirmesi, normal ve anormal (hidronefroz, kaliksiyel ektazi, nefrolitiazis ve diğer patolojiler) olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında grup sayısına göre bağımsız gruplarda t testi ya da tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında grup sayısına göre Mann Whitney U testi ya da Kruskal Wallis testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (25-75 persantil) biçiminde gösterildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde korelasyon analizi kullanıldı. Lojistik regresyon analizi, İYE üzerine etki eden laboratuvar parametrelerinin belirlenmesi için yapıldı. CRP, ESR ve IL8 değişkenlerinin grupları ayırmadaki kesim değerlerini hesaplamak için ROC eğrisi analizi kulla-

nıldı ve ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak kesim değerlerinin duyarlılık ve özgüllük oranları hesaplandı. Nitel verilerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler sayı olarak verildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 68’i kız 82 hasta ve 49 sağlıklı, toplam 131 çocuk alındı. Hastaların özellikleri Tablo 1’de özetlendi. Akut piyelonefrit grubu 39, sistit grubu 43 ve kontrol ise 49 çocuktan oluşmaktaydı. Hasta grubu (6,52±3,64 yıl) ile kontrol grubunun (6,42±3,26 yıl) yaş ortalaması ve cinsiyeti arasında farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,25, p=0,06).

Piyelonefrit ve sistit grupları arasında klinik bulgulardan yalnızca ateş yakınması anlamlı farklı bulundu (Tablo 1). Hasta grubunun %65,8’inde yineleyen İYE vardı. Bunların %29,6’sında ikinci idrar yolu enfeksiyonu, %70,4’ünde üç veya daha fazla sayıda idrar yolu enfeksiyonu öyküsü saptandı. Ayrıca

Tablo 1. Akut piyelonefrit ve sistit grubunun klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması.

Bulgular	Akut piyelonefrit (n=39)	Sistit (n=43)	P
Yaş (yıl)	6,35±3,4 ^a	6,37±3,7	0,98
Cinsiyet (K/E)	(32/7)	(36/7)	0,841
Ateş ≥38,5°C (%)	38,5 ^a	11,6	0,005
Dizüri (%)	40,0 ^b	46,3	0,75
Yan ağrısı (%)	12,8 ^b	4,7	0,249
Kusma (%)	12,8 ^b	14	0,88
İdrar kaçırma (%)	20,5 ^b	14	0,559
Karın ağrısı (%)	10,3 ^b	20,9	0,234
İYE Yineleme Sıklığı (%)	53,7 ^b	46,3	0,163
Profeksi Kullanımı (%)	30,8 ^b	11,6	0,327
Aile Öyküsü (%)	25,6 ^b	32,6	0,628
İdrar Lökosit Esteraz (+) (%)	91,4 ^b	73,2	0,08
İdrar Nitrit (+) (%)	37,1 ^b	4,8	0,001
Mikroskopik lökosit sayısı			
5-14 lökosit (%)	25,6	17,1	0,96
15-25 lökosit (%)	21,9	14,4	
Bol lökosit (%)	52,5	68,5	
CRP (mg/dl), medyan	59	12	0,001
ESH (mm/saat)	36,5±9,2 ^a	23,5±4,5	0,001
Lökosit Sayısı (/mm ³)	9,74±2,5 ^a	9±2,3	0,66
IL-8 (pg/ml), medyan	499,8	252,1	0,001
USG Bulgusu (%)	36,6 ^b	25,9	0,56
DMSA’da skar (%)	44,4 ^b	50,0	0,92
VUR (%)	56,4 ^b	30	0,033

CRP; C-reaktif protein ESH; Eritrosit sedimentasyon hızı, APN, Akut piyelonefrit; USG, Ultrasonografi; DMSA, Dimerkaptosüksinik asit; MSUG, Miksiyosistüretrografi; İYE, İdrar yolu enfeksiyonu; IL-8, İnterlökin-8; ^aort±SD, ^bki-kare testi.

yineleyen İYE'si olan çocuklarda %38 VUR olduğu saptandı. Olguların yalnızca %20,7'si (n=17) profilaktik antibiyotik kullanmaktaydı. Genitoüriner anomalinin %14,6 olguda, açık cerrahi ile düzeltildiği saptandı. Ayrıca %22,9 olguda ailede böbrek hastalığı saptandı.

Yangısal belirteçlerden CRP ve sedimentasyon yüksekliği, APN grubunda sistit grubundan anlamlı yüksek saptandı (p=0,001) (Tablo 1). Lojistik regresyon analizine, APN ve sistit grupları bağımlı değişkeni göstermek üzere CRP, ESH, kan lökosit sayısı ve IL-8 bağımsız değişkenleri alındı. Forward stepwise yöntemi kullanılarak analiz uygulandığında CRP, kan lökosit sayısı ve IL-8 anlamlı çıkmadığından modele alınmadı. Anlamlı çıkan tek değişken ESH olarak saptandı. Buna göre ESH arttıkça hastalık riskinin 1,172 kat arttığı saptandı (p<0,001, %95 güven aralığı: 1,096-1,252).

Tablo 2'de ROC analiz bulgularında, CRP, IL-8, ESH üçünün de anlamlı olduğu fakat ESH'nin eğri altında kalan alanının en fazla olduğu saptandı. İkili karşılaştırma yapıldığında APN tanısı için en iyi ESH, daha sonra CRP ve en son sırada IL-8'in yer aldığı saptandı.

Tablo 2. ROC analiz bulguları.

Değişkenler	Eğri altında kalan alan	P	Kesim Değeri	Duyarlılık	Özgüllük
CRP	0,844	<0,001	>15	78,95	100,00
IL-8	0,707	<0,001	>342,66	61,54	81,40
ESH	0,908	<0,001	>33	82,05	100,00

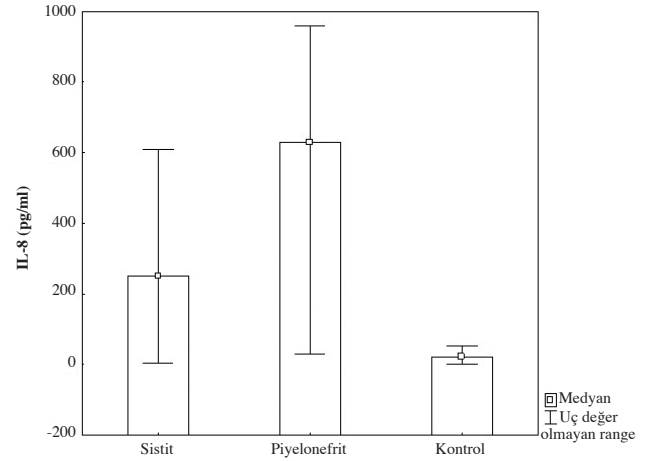
CRP; C-reaktif protein ESH; Eritrosit sedimentasyon hızı, IL-8; İnterlökin-8

Çalışma grubunun tamamında idrarda piyüri vardı. İdrar yaymasının giemsa boyamasında, APN ve sistit gruplarında PNL hakimiyeti vardı. İdrar kültüründe en sık üreyen mikroorganizmanın *E. coli* (%82,8) olduğu ve sırasıyla *Klebsiella* (%5,7), *Proteus* (%5,7), *Enterokok* (%2,8) ürettiği saptandı. Dört olgunun (%4,9) idrar kültürü bulaş olarak değerlendirildi.

Akut piyelonefrit grubunda USG'de en sık saptanan patoloji hidronefroz iken, sistit grubunda ise en sık ektazi saptandı. Hasta gruplarının %56,7'sinin USG'si normaldi. Gruplara göre APN'de; %10,3 evre

4, %7,7 evre 1, %5,1 evre 2 VUR olduğu öğrenildi. Sistit grubunda ise aynı evrelerdeki VUR; sırasıyla %2,3, %2,3, %2,3 oranlarındaydı.

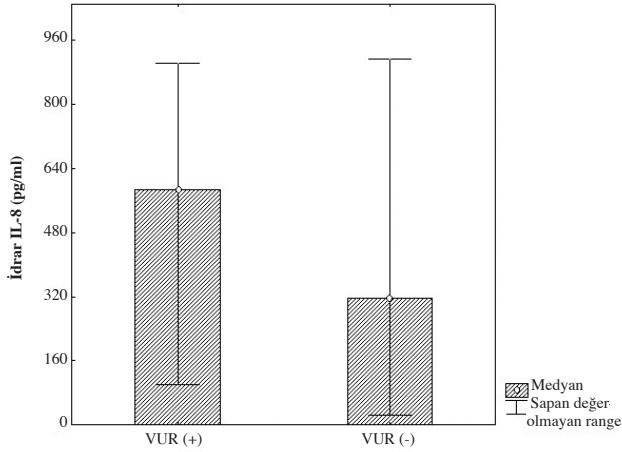
İdrar IL-8 düzeyi, hasta grubunda medyan [308.3 (111,3-695) pg/ml] kontrol grubuna [21,4 (9,7-27,8) pg/ml] göre anlamlı yüksek saptandı (p<0,005). Ayrıca APN grubunda 499 (173,8-499,8) pg/ml sistit grubundan 252,1 (88,9-337,6) pg/ml anlamlı yüksek bulundu (p=0,001) (Şekil 1). Yaş ve cinsiyete göre, çalışma grubunda idrar IL-8 düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,69, p=0,68). Yineleyen idrar yolu enfeksiyonu olan olgularda, olmayanlara göre idrar IL-8 düzeyinde farklılık saptanmadı (p=0,76). Ayrıca idrarda lökosit kümesi ve nitrit pozitifliği olanlarda, diğerlerine göre daha yüksek saptanan idrar IL-8 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı (p<0,05). Fakat idrar IL-8 düzeyiyle ESH orta düzeyde (p=0,001, r=0,370), CRP zayıf (p=0,009, r=0,288) ve idrar lökosit kümesi zayıf pozitif yönde (p=0,012, r=0,275) ve nitrit pozitifliği ise orta düzeyde negatif yönde ilişki (p=0,006, r=-0,301) saptandı.



Şekil 1. Çalışma gruplarının idrar IL-8 düzeyleri.

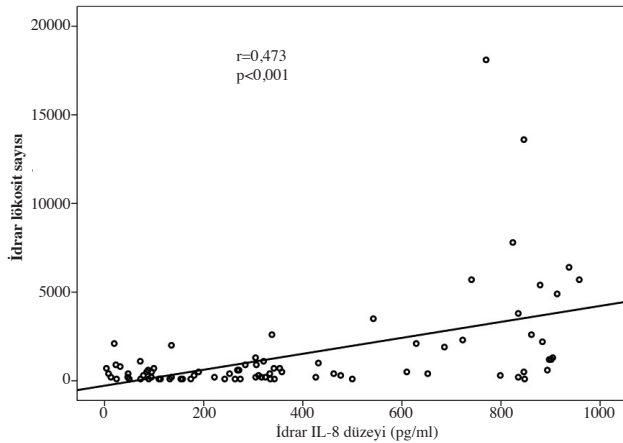
İdrar IL-8 düzeyi, DMSA'da skarlı olan ve MSUG'de VUR'u olan çocuklarda en yüksek medyan 628,9 (154,3-881,2 pg/ml) saptanırken, DMSA'da yalnızca skarlı olanlarda ise 380,3 (130,6-674,4 pg/ml) olarak saptandı. Ancak her iki grubun sonuçları skarlı ve reflüsü olmayan gruptan 310,6 (131,5-357,6 pg/ml) istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p=0,187). Şekil 2'de VUR'u olan [585,6 (201,3-882,4 pg/ml)]

ve olmayan [316,7 (131,4-476,4 pg/ml)] olguların idrar IL-8 düzeyi görülmektedir ($p=0,092$).



Şekil 2. Vezikoureteral reflüye göre idrar IL-8 karşılaştırması.

İdrar IL-8 düzeyi, APN grubunda DMSA'da skar olmasıyla ($p=0,013$, $r=0,394$) orta düzeyde ilişkili bulundu. Ayrıca idrar lökosit sayısı ile idrar IL-8 düzeyi arasında, istatistiksel olarak iyi derecede ilişki saptandı. OHSC'de hücre sayısı arttıkça idrar IL-8 düzeyinin de arttığı saptandı ($r=0,50$, $p<0,005$) (Şekil 3). Fakat CRP, ESH yüksekliği ve lökositoz ile idrar IL-8 düzeyi arasında her iki grupta korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 3. İdrar IL-8 düzeyi ile OHSC lökosit sayısı arasındaki ilişki.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, akut piyelonefritli çocuklarda sistit grubuna göre artmış idrar IL-8 düzeyini saptadık.

Çocuklarda üst ve alt İYE ayrımı, genellikle kliniğe ve yükselmiş inflamasyon belirteçlerine (CRP, ESH, lökosit sayısına) göre yapılmaktadır ⁽¹¹⁾. Ancak ne klinik bulgular ne de inflamasyon belirteçleri bu ayrımı yapmada yeterli değildir ⁽¹¹⁾. Özellikle süt çocuklarında piyelonefritin erken tanısı zordur. Bununla beraber, ülkemizde çocuklarda kronik böbrek hastalığının (KBH) en sık nedenleri içinde hala APN ve VUR yer almaktadır ^(3,12). Hızlı ve kolayca ulaşılabilen tanısal bir testle APN tanısı konup tedavi edilirse, skar ve KBH gelişimi önlenmiş olur.

Sedimentasyon ve CRP, kolay ulaşılabilen ve ucuz testlerdir. Dolayısıyla, klinikte sitokinlere göre kullanımları doğal olarak daha yaygındır. Bu çalışmada, sistemik inflamasyon göstergelerinden ateş, CRP ve ESH ölçümü, APN'li çocuklarda sistit grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca ESH'daki artışın APN riskini 1,172 kat arttırdığı saptandı. Sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumluydu ⁽¹¹⁻¹³⁾. ESH ölçümünün, akut piyelonefrit tanısında kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca akut piyelonefritte artmış olan akut faz göstergelerinin seruma fazla miktarda salınmış olan sitokinlerle ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde pek çok çalışmada idrarda lökosit sayısı, İYE tanısında diğer testlerle birlikte değerlendirilmektedir ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Çalışmamızda, hasta gruplarının idrar lökosit değerlendirilmesinde, APN ve sistit grupları arasında idrar lökosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,96$). Sonuçta, İYE tanısı için idrar değerlendirmesinin yapılması gerektiğini fakat lökosit sayısına göre alt ve üst İYE ayrımının yapılamayacağını düşünüyoruz.

DMSA böbrek sintigrafisi, APN ile sistit ayrımında altın standart yöntemdir. Ancak bu tetkikin, tüm merkezlerde yapılamaması, pahalı olması ve en önemlisi de ciddi radyasyon maruziyeti kullanımını kısıtlamaktadır ^(1,2). Bu yüzden bazı araştırmacılar APN'de hızlı tanı ve tedavi olanağını sağlayacak testler olması gerektiğini söylemektedir ^(11,13,17). Buna örnek olarak sitokinler birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Sitokinler enfeksiyona yanıt olarak ve inflamasyon durumunda vücudun farklı dokularından

salınan mediatörlerdir. Enfeksiyon hastalıklarında, IL-1 ve TNF-alfa aracılığıyla monosit, nötrofil ve endotel hücreden yanıt olarak IL-8 salgılır⁽¹⁸⁾. Sheu ve ark.⁽¹³⁾ çalışmasında, APN ile sistit ayrımında CRP, kan lökosit sayısı ve serum ile idrar IL-8 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca diğer çalışmalarda da APN’de artmış idrar IL-8 düzeyi bildirilmiştir^(19,20). Sonuçta, *Escherichia Coli* ve diğer gram negatif bakterilerin endotoksini ve invazyonlarına bağlı olarak salınan IL-1, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin idrarda IL-8 yükselmesine neden olduğu belirtilmiştir. Gürgöze ve ark.⁽¹¹⁾ çalışmasında da, APN’li hastalarda anlamlı olarak akut faz belirteçlerinde (CRP, ESH, kan lökosit sayısı, prokalsitonin, IL-6, IL-1) artış saptanmıştır. Farklı olarak başka bir çalışmada, 2 yaş üstünde APN ve sistit ayrımı için sitokinlerin (IL-8 ve IL-6) uygun olmadığı bildirilmiştir⁽²¹⁾. Çalışmamızda, APN’li çocuklarda CRP, ESH ve idrar IL-8 düzeyi sistit grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Akut piyelonefrit gibi sistemik enfeksiyonlarda, istenmesi kolay ve ucuz olan CRP, ESH testlerinin ilk aşamada istenmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca bakılabilirse idrar IL-8 düzeyinin de İYE etkilenme yerini belirlemede yararlı olacağını düşünüyoruz.

Vezikoureteral reflü ve DMSA’daki skarın idrar IL-8 ile ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda, VUR ile idrar IL-8 arasında ilişki olmadığını bildirmiştir^(19,21). Farklı olarak, Galanakis⁽²²⁾ reflüsü olan 59 çocukta, idrar IL-8 düzeyini anlamlı yüksek saptamıştır. Ancak bu çalışmada, VUR (+) grubun %70’inde skar olduğu, dolayısıyla yüksek saptanan idrar IL-8’in reflüye bağlı mı yoksa skara bağlı mı yüksek olduğuyla ilgili ayırım yapılamadığı da belirtilmiştir. Çoğu çalışmada steril VUR’lu hastalarda inflamasyonun devam ettiği, bu yüzden idrar sitokinlerinin yüksek olduğu^(4,22,23) saptanmıştır. Biz de çalışmamızda, reflüsü olan çocuklarda daha yüksek saptadığımız idrar IL-8 düzeyinin, istatistiksel olarak reflüsü olmayan gruptan farklı olmadığını gördük (p=0,092).

Tullus⁽²⁴⁾ ve Krzemiën⁽²¹⁾ çalışmalarında, DMSA’da skarı olanların idrar IL-8 düzeyinin olma-

yanlardan farklı olmadığını bildirilmiştir. Gökçe ve ark.⁽⁴⁾ çalışmasında ise, 114 çocukta en yüksek idrar IL-8/kreatinin oranı VUR ve skarlı grupta saptanmıştır. Ayrıca yalnızca skarlı olan grupta idrar IL-8/kreatinin VUR’lu çocuklara göre oranı daha yüksek bulunmuştur. Sonuçta, skarlı böbrek için idrar IL-8 düzeyinin kullanılabileceği fakat VUR için uygun olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda DMSA’da lezyonu olanlarda idrar IL-8 düzeyi renal sintigrafisi normal olanlara göre yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İdrar kontrolü olmayan çocuklardan idrar örneğinin çalışmamızda torba kültürle alınmış olması çalışmamızın kısıtlılığdır.

Sonuçta, idrar IL-8 düzeyinin çocuklarda İYE tanısında ve APN ile sistit ayrımında güvenle kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca idrar IL-8 düzeyinin İYE tanısında, kanda artmış diğer belirteçlerin bir alternatifi olduğunu, ayrıca idrardan bakılması nedeniyle tanı anında çocuklarda kullanımının daha kolay ve daha az invazif olduğunu düşünüyoruz.

Teşekkür

Yazının istatistik değerlendirmesinde katkılarından dolayı, Biyoistatistik Bölümünden Prof. Dr. Mevlüt Türe ve Doç. Dr. İmran Kurt Ömürlü’ye, ayrıca biyokimyasal belirteçlerin değerlendirmesinde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Çiğdem Yenisey’e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Mahyar A, Ayazi P, Maleki MR, Daneshi-Kohan MM, Sarokhani HR, Hashemi HJ, et al. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children. *Korean J Pediatr* 2013;56(5):218-23. <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.5.218>
2. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1007-27.
3. Çocuklarda kronik böbrek hastalığının etiyolojik nedenleri. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi 2014. Ankara, 2015.
4. Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatr Nephrol* 2010;25(5):905-12.

- <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1396-2>
5. Bitsori M, Karatzi M, Dimitriou H, Christakou E, Savvidou A, Galanakis E. Urine IL-8 concentrations in infectious and non-infectious urinary tract conditions. *Pediatr Nephrol* 2011;26(11):2003-7.
<https://doi.org/10.1007/s00467-011-1909-7>
 6. Shimamura T. Mechanisms of renal tissue destruction in an experimental acute pyelonephritis. *Exp Mol Pathol* 1981;34:34-42.
[https://doi.org/10.1016/0014-4800\(81\)90033-2](https://doi.org/10.1016/0014-4800(81)90033-2)
 7. Rao WH, Evans GS, Finn A. The significance of interleukin 8 in urine. *Arch Dis Child* 2001;85:256-262.
<https://doi.org/10.1136/adc.85.3.256>
 8. Jodal U, Linberg U, Lincoln K. Level diagnosis of symptomatic urinary tract infections in childhood. *Acta Paediatrica Scand* 1975;64:201-208.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1975.tb03822.x>
 9. Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 17th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 1769-96.
 10. Rushton HG. Vesicourethral reflux and scarring. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). Pediatric Nephrology, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1027-1048.
 11. Gürgöze MK, Akarsu S, Yılmaz E, Gödekmerdan A, Akça Z, Ciftçi I, and et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1445-1448.
<https://doi.org/10.1007/s00467-005-1941-6>
 12. Sirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:549-552.
<https://doi.org/10.1007/BF00860926>
 13. Sheu JN, Chen MC, Lue KH, Cheng SL, Lee IC, Chen SM, et al. Serum and urine levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis. *Cytokine* 2006;36:276-282.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.02.006>
 14. Yıldırım M, Şahin İ, Küçükbayrak A, Öksüz Ş, Acar S, Yavuz MT. The validity of the rapidly diagnostic tests for early detection of urinary tract infection. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;3:39-42.
 15. Gorelick AH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 1999;103:54-60.
<https://doi.org/10.1542/peds.104.5.e54>
 16. Shaw KN, Mc Gowan KL, Gorelick MH, Schwartz S. Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: Which test is best?. *Pediatrics* 1998;101:1-5.
<https://doi.org/10.1542/peds.101.6.e1>
 17. Nikfar R, Khotae G, Ataee N, Shams S. Usefulness of procalcitonin rapid test for the diagnosis of acute pyelonephritis in children in the emergency department. *Pediatr Int* 2010;52(2):196-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.002917.x>
 18. Diepold M, Noellke P, Duffner U, Kontny U, Berner R. Performance of Interleukin-6 and Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infect Dis* 2008;8:28.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-28>
 19. Jantusch BA, O'Donnell R, Wiedermann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2000 ;15:236-240.
<https://doi.org/10.1007/s004670000456>
 20. Mohkam M, Karimi A, Karimi H, Sharifian M, Armin S, Dalirani R, et al. Urinary interleukin-8 in acute pyelonephritis of children: a before-after study. *Iran J Kidney Dis* 2008;2:193-196.
 21. Krzemień G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Karpińska M, Sieniawska M, et al. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. *Med Sci Monit* 2004;10:CR593-7.
 22. Galanakis E, Bitsori M, Dimitriou H, Giannakopoulou C, Karkavitsas NS, Kalmanti M. Urine interleukin-8 as a marker of vesicoureteral reflux in infants. *Pediatrics* 2006;117(5):e863-7.
<https://doi.org/10.1542/peds.2005-2051>
 23. Paltiel HJ, Mulkern RV, Perez-Atayde A, Connolly LP, Zurakowski D, Treves ST, Atala A. Effect of chronic, low-pressure, sterile vesicoureteral reflux on renal growth and function in a porcine model: a radiologic and pathologic study. *Radiology* 2000;217:507-515.
<https://doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv18507>
 24. Tullus K, Fituri O, Linne T, Escobar-Billing R, Wikstad I, Karlsson A, Burman LG, Wretling B, Brauner A. Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and 1-year follow-up. *Pediatr Radiol* 1994;24:513-515.
<https://doi.org/10.1007/BF02015016>