

T1222

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI,
NEFROLOJİ BİLİM DALI

T1222/1-1

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA
TEKRARLAYAN İDRAR YOLU ENFEKSİYONUNDA
A VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI ve
A VİTAMİNİNİN ENFEKSİYON YANITINA ETKİSİ**

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülsün Gülay YILMAZ
Tez Yönetmeni : Prof. Dr. Ayfer GÜR GÜVEN

"Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir."

ANTALYA, 1996

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ:	1-2
GENEL BİLGİLER:	3-26
OLGULAR ve YÖNTEM:	27-29
BULGULAR:	30-42
TARTIŞMA:	43-49
SONUÇLAR:	50-51
ÖZET:	52
KAYNAKLAR:	53-60
Ek Tablo:	61-62
KISALTMALAR:	63

GİRİŞ ve AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülen ve tüm enfeksiyonların % 20 kadarını içeren; hastayı ve hekimi uzun süre meşgul eden önemli bir sağlık sorunudur (1). İdrar yolu enfeksiyonunun tekrarlama ve yıllarca devam etme özelliğinin olması, böbrek parankiminde kalıcı zedelenmelere, böbrek yetmezliği ve hipertansiyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açma özelliği tedavide yeni yaklaşımları gerekli kılmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonunun tedavisi destekleyici tedavi ve antimikrobial tedaviyi içerir. Antimikrobial tedavide bugün dahi rasyonel bir yaklaşım oluşturulamamış, genellikle enfeksiyon ajanına etkisi bilinen veya hassasiyet testine göre seçilen ajanlar ampirik süreler içinde uygulanmıştır. Destekleyici tedavi ise enfeksiyonun patogeneğinde rol alması olası mekanizmaları ve enfeksiyonu kolaylaştıran faktörleri düzenlemeyi amaçlar.

Son yıllarda, canlı bakterilerin üriner sistem epitellerine, biofilm şeklinde aderansının, özellikle komplike enfeksiyonlarda, hangi antibakteriel ajan olursa olsun tedaviye direnç nedeni olduğu, çocuk yaş grubunda yan etkileri yönünden kullanılması sakıncalı olan ciprofloksacin'in bu mekanizmayı etkileyen tek ajan olduğu görüşü ileri sürülmektedir (1,2). Bu görüşlerle, yeni yaklaşımların hostun koruyucu mekanizmasını güçlendirecek, üroepitelyuma aderansı önleyecek mekanizmalara yönelik olması mantıklı görünmektedir.

1920'den beri anti-infektif vitamin olarak bilinmesine karşın (3), A vitamininin immunitiyi arttırdığını gösteren uygun düzenlenmiş deneysel hayvan çalışmaları ve özenli klinik çalışmalar son yıllarda yapılmıştır (4-10).

Klinik araştırmalarda, enfeksiyon hastalıkları sırasında A vitamini eksikliğinin geliştiği (11), A vitamini eksikliğinin enfeksiyon hastalıkları sırasında mortalite ve morbiditeyi arttırdığı (12, 13), A vitamini eksikliğinde spesifik immun değişiklikler

oluştugu (6,7,14,15), A vitamini ve metabolitlerinin T ve B hücre fonksiyonu için gerekli olduğu (4, 6), A vitamini verilmesinin immunitiyi arttırdığı (14-16), çocuklara A vitamini verilmesi ile enfeksiyon hastalıkları insidansının (8, 16) ve morbidite ve mortalitenin azaldığı (13) gösterilmiştir.

Özellikle kızamık ve solunum sistemi enfeksiyonları olmak üzere birçok enfeksiyonda A vitamini eksikliği ve A vitamini verilmesinin yararlı etkileri gösterilmesine karşın üriner sistem enfeksiyonu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada tekrarlayan İYE'u olan çocuklarda serum A vitamini düzeyinin düşük olup olmadığını kontrol etmek, A vitamini vererek komplike ve non komplike tekrarlayan İYE'lu çocuklarda A vitamininin enfeksiyonun kontrolünde ve reenfeksiyonda etkisini karşılaştırmak ve A vitamininin bazı immunolojik parametrelere etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma fonu tarafından 96.02.010301 No' lu proje ile desteklenmiştir.

GENEL BİLGİLER

A VİTAMİNİ

A vitamini insanlar ve memeliler için esansiyel bir besindir. Diyetteki kaynağı provitamin A karotenoidleri ve preform retinil esterleri kapsar. Yağda eriyen bir madde olan A vitamini süt ürünlerini de kapsayan hayvansal kaynaklı yiyeceklerde bulunur. Karaciğer, morina balığı yağı, yumurtada preform yapısında; koyu yeşil yapraklı sebzeler, havuç, mango ve papaya gibi bitkilerde provitamin A karotenoidler şeklinde bulunur (17). A vitamini aktivitesi internasyonal ünite (IU) ile açıklanır. 1 IU, 0.3 µg retinole ve 0.6 µg β-karotene eşdeğerdir. 1 µg retinol 3.33 µg yağlı eriyikteki karotene, 6 µg sebze ve meyvalardaki karotene karşılık gelebilir (17).

A vitamini epitelyal yüzeyin korunması, immunité, hücresef farklılaşma, üreme, büyüme, görme için gerekli mikrobeseindir. 1920'den beri anti-infektif vitamin olarak bilinmesine karşın (3), A vitamininin immuniteyi arttırdığını gösteren uygun düzenlenmiş deneysel hayvan çalışmaları ve özenli klinik çalışmalar son yıllarda yapılmıştır (4-10).

A vitamini terimi genellikle all-trans retinolün biyolojik aktivitesini gösteren tüm deriveler (retinal, retinoik asit v.b. gibi tüm β-ionon'lar) için kullanılır. Primer alkol olan retinol düşük mol ağırlıklı (286 dalton), membranlarda ayrılabilen, çok miktarda olduğunda normal membran yapı ve fonksiyonunu bozan, yağda eriyen bir bileşiktir. Retinol normalde hem ekstrasellüler hem de intrasellüler proteinlere bağlanır. A vitamininin başlıca lipoproteinler ve plazma retinol bağlayan protein (RBP) olmak üzere 2 ekstrasellüler transport aracı vardır. Ayrıca fonksiyonu daha spesifik başka ekstrasellüler transport proteinleri de vardır. Aldehit formu olan retinal bir miktar A vitamini aktivitesine sahiptir ve görmede önemli rol oynar. Barsakta retinole

dönüştürülen provitamin A' nın öncül maddesi olan karotenoidler de A vitamini aktivitesi gösterir. Karotenoidler biyolojik olarak retinolden daha az aktiftir ve daha az emilirler. β -karoten en önemli provitamin A dır (17, 18).

Emilim: Karotenoidler ve retinil ester (RE) midede yağ globülleri ile birleşir ve duodenuma geçer. Safra tuzları ile globüller küçük lipid bileşiklerine ayrılır ve pankreatik lipaz, retinil ester hidrolaz ile de daha kolay sindirilebilen yapıya ulaşır (18). İntestinal hücrelere geçen β -karoten ve diğer provitaminler retinal aldehide ayrılır. Bu reaksiyon 15-15' dioksigenaz ile katalize olur. Takiben retinal, retinaldehite ve sonra da retinal redüktaz ile retinole indirgenir ve emilimden önce esterifiye olur. Dönüşüm diyetdeki retinol miktarı, total retinol depoları gibi birçok faktörden etkilenir. Retinoik asid oral olarak hızla emilir ve glukoronik asid ile konjugasyonu sonrasında safra ile hızla atılır (18).

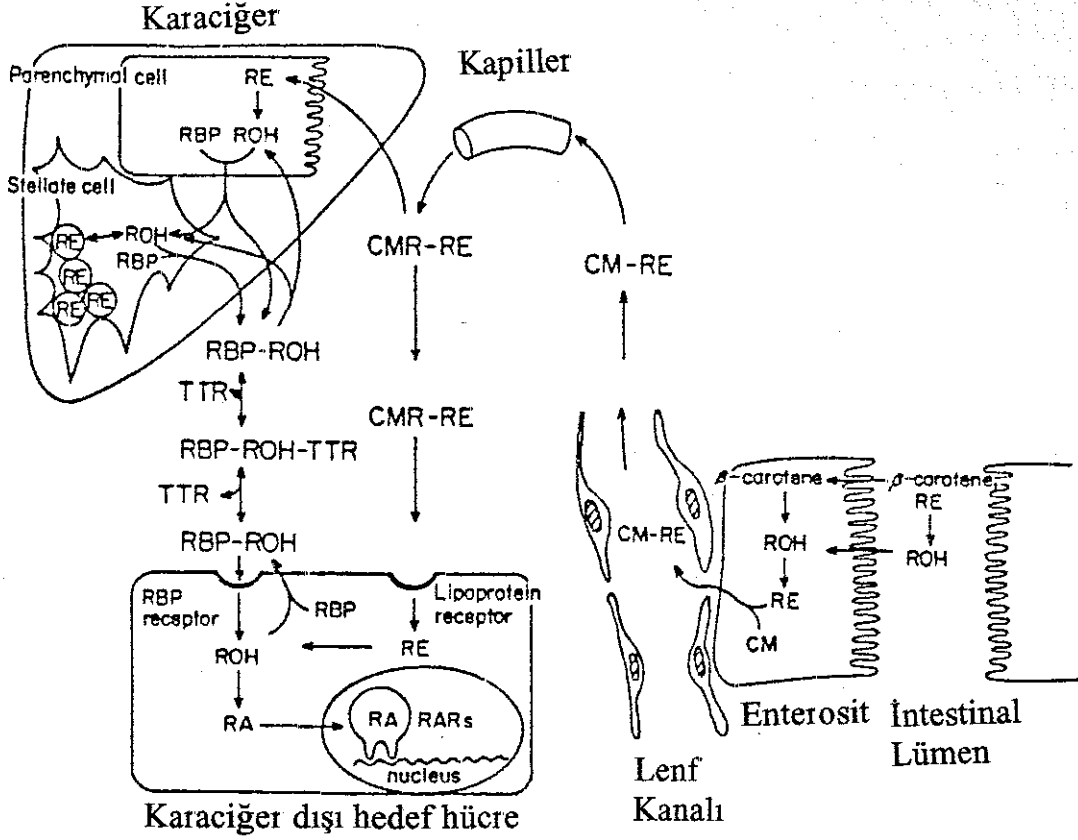
Transport: Serbest retinol ince barsak mukoza hücrelerine emildikten sonra palmitik asit ile reesterifiye olur ve lenf yolu ile şilomikron şeklinde genel dolaşıma taşınır.

Plazmadaki retinol spesifik taşıyıcı protein olan RBP' e bağlanır. İnsan plazmasında RBP transretin (prealbumin) ile kompleks şekildedir. Bu tetramer troid hormonlarını da bağlayabilir. İnsanda transretin-RBP böbrekten geçişi sırasında bir miktar fizyolojik kayıp olabilir (18).

Depolanma: Total A vitamininin %90'ı karaciğerde depolanır. Yeni emilen dolaşımdaki RE'in çoğu şilomikronlarla karaciğere alınır. RE'in hidroliz ve esterifikasyonu karaciğerde olur. Hepatik vitamin A çoğu parankimal, bir kısmı da nonparankimal yağ depo hücrelerinde depolanır (18).

Biotransformasyon: Herhangi bir A vitamini şeklinin fizyolojik dönüşümü kompleks bir işlemdir. β -karotenden retinalin oluşumu NADH içeren intestinal hücrelerin sitoplazmasında olur. Sonuçta retinol esterifiye olur. RE tekrar retinole hidrolize olabilir (18).

Atılma: Alınan A vitamininin %20 si emilmeden atılır. Emilen %80'in %20-50' si bir hafta içinde feçes veya idrar ile atılır. Kalan %30-60' ı vücutta, özellikle karaciğerde depolanır (Şekil 1) (18).



Şekil 1. Retinoidlerin vücutta başlıca dolaşım yolları. Diyetteki retinil esterler (REs) barsak lümeninden emilmeden önce retinole (ROH) hidrolize olur. Karotenoidler emildikten sonra enterosit içinde retinole dönüşür. Retinol yağ asitleri ile reaksiyona girer ve ardından şilomikronlarla (CMs) birleşir. CMs lenf yolu ile genel dolaşıma katılırlar. Tüm absorbe edilen ROH'leri içeren CMs'lar çoğunlukla karaciğer parankim hücrelerine, daha az olarak da diğer dokularca alınır. Karaciğer parankim hücrelerinde, REs'ler hızla ROH'a hidrolize olur ve retinol bağlayan proteine (RBP) bağlanır. Retinol-RBP karaciğer stellate hücrelerine taşınır. Burada depolanır ve gerektiğinde direk plazmaya salınır. Plazmadaki transretin (TTR) ile kompleks oluşturmayan retinol-RBP, RBP için spesifik yüzey reseptörlerine sahip hücrelere tutunur. Bir kısmı hücre içine alınır. Bir kısmı da plazmaya tekrar salınır. RA, Retinoik asid, RAR: retinoik asid reseptör (19).

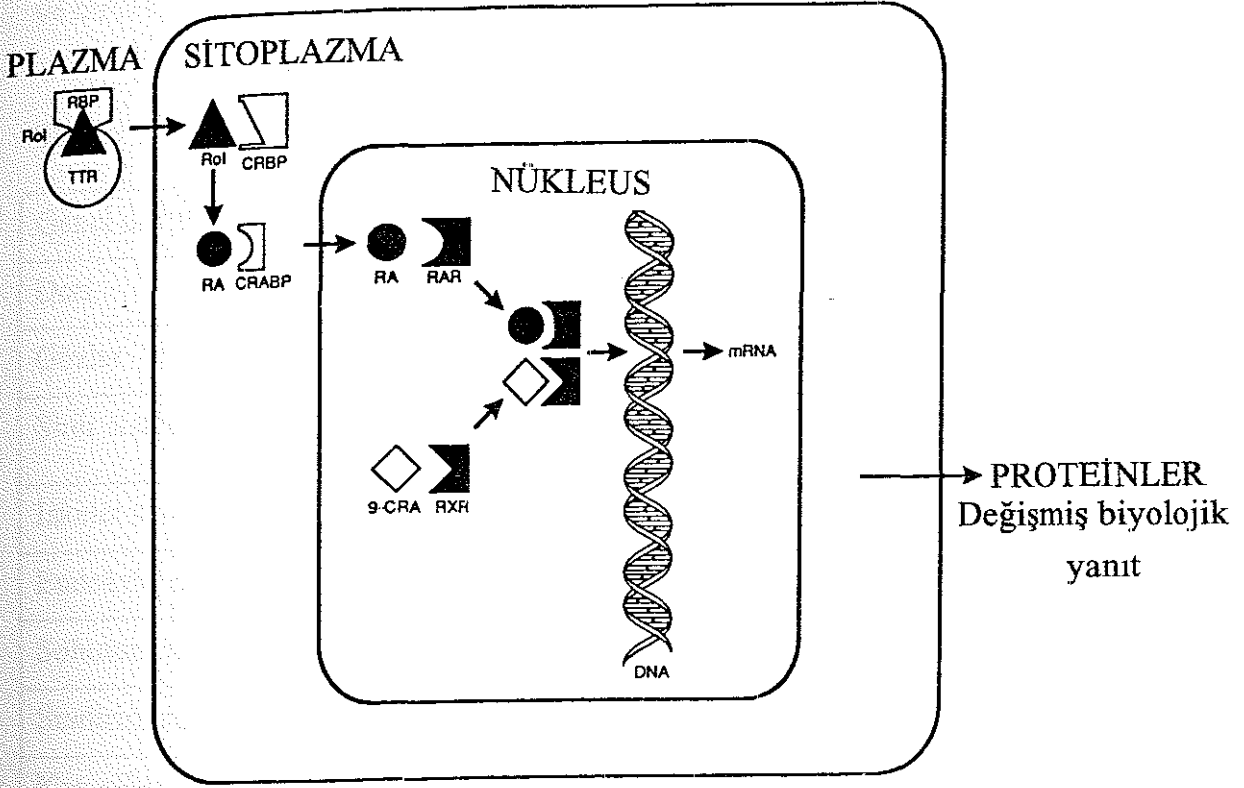
Farmakokinetik: Karaciğer A vitamini ve provitamin A karotenoidlerin alımındaki değişikliklere karşı tampon görevi görür. A vitamini alımı fazla ise karaciğerde depolanır. A vitamini az alındığında normal serum düzeyini sağlamak için karaciğerden salınır. Eğer alımdaki yetersizlik uzun sürerse karaciğerdeki

depolar boşalır, serum retinol düzeyi düşer ve A vitamini eksikliği klinik bulguları ortaya çıkar.

Radyoaktif madde ile işaretli A vitamini preformları verilerek değerlendirildiğinde 3 farklı faz olduğu görülür. Birinci faz yeni absorbe olan A vitamini metabolitlerinin atılması ve hızlı metabolize olması ile karakterizedir. Yeni emilen A vitamini, depolanan A vitamininden farklı bölümlerde bulunur. İkinci faz idrarla sabit oranda atılandır. Bu faz en geç 35 günde tamamlanır. A vitamini metabolizmasının 3. fazı 43. gün civarında başlar ve karaciğer depoları tükenince kan konsantrasyonu aniden azalır. Bu faz engeç 70. güne kadar devam eder. Diyetteki A vitamini'nin metabolize olması karaciğer depolarının miktarına bağlıdır (4, 18).

Metabolik Yol: İki aktif metabolitten biri olan retinal (veya retinaldehit) görmenin önemli bir elemanıdır. Retinoik asit ise hücre diferensiasyonunun mediatörü olarak intrasellüler iletim rolü oynar. Hücre yüzeyinde ve nükleusunda A vitamini aktif metabolitleri, özellikle retinoik asit için spesifik reseptörler vardır (20).

RBP ve transretine bağlı olarak karaciğerden salınan retinol, spesifik reseptörler aracılığı ile hedef hücrelere girer (4). Sitoplazmada retinol retinoik aside dönüşür. Nükleus içinde retinoik asit spesifik reseptörler ile gen aktivasyonunu sağlar. Bu retinoik asit reseptörleri (RAR), spesifik hedef genler için transkripsiyonal aktivatörler olarak işlev görür. RAR'ın değişik izoformları vardır. Bunlar RAR α , RAR β , RAR γ olarak isimlendirilir. All-trans retinoik asit, retinoik asit X reseptörleri (RXR) için ligand görevi yapar. RXR'inde RXR α , RXR β , RXR γ olarak isimlendirilen formları vardır. RAR ve RXR'lerinin hepsi, transkripsiyonal aktiviteyi gösteren spesifik DNA bağlanma noktaları içerir. RAR ve RXR' nin etkisi için gerekli DNA sequensi retinoik asit cevap elemanları (RARE) olarak bilinir. Metabolitleri ile A vitamini güçlü bir gen aktivatörü gibi davranır. Retinoid ile düzenlendiği saptanan genlerin sayısı hızla artmaktadır (21). Birçok genin ekspresyonu retinoik asit tarafından düzenlense de, birkaç RARE belirlenmiştir (4) (Şekil 2).



Şekil 2. A vitamini metabolik yolu (4).

Rol: retinol, RBP: retinol-bağlayan protein, TTR: transretin, CRBP: hücresel retinol-bağlayan protein, RAR: retinoik asid reseptörü, 9-CRA: 9-*cis* retinoik asid, ve RXR: retinoid X reseptörü. Tiroid hormonu ve D vitamini de RXR ile bağlanabilir.

A Vitamini Eksikliği ve Klinik Bulgular

A vitamini eksikliğinin en spesifik bulgusu kseroftalmidir. Öncelikle gözün arka bölümü etkilenir. Bulgular başlangıçta gizlidir. Sıra ile gece körlüğü, konjuktival kserozis, korneal ülserasyon ve keratomalazi ortaya çıkar (22). A vitamini eksikliğinin erişkindeki en sık belirtisi derideki folliküler hiperkeratoz iken, çocuklarda üriner, solunum ve gastrointestinal sisteme ait epitel dokularındaki değişiklikler daha sıktır. A vitamini eksikliğinde mukoza membranlarındaki keratinizasyon mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olur (23). A vitamini eksikliğinin epitel dokuda meydana getirdiği değişikliklerin üriner sistemde taş oluşumuna da yol açabileceği ileri sürülmektedir (24). İlk defa Brown ve ark., A vitamini eksikliğinin çocuklarda İYE'una neden olduğunu ve A vitamini verilmesiyle

bu durumun düzeldiğini bildirmiştir (25). A vitamini eksikliği sistemik bir hastalıktır ve birçok sistemi etkiler (26) (Tablo 1)

Tablo 1. A vitamini eksikliğinde görülen belirti ve bulgular (26).

Genel durum	İştahsızlık, büyümede duraklama
Deri	Keratinizasyon, saçlarda sertlik, tırnaklarda kuruluk
Gözler	Gece körlüğü, kseroftalmi, bitot lekesi, keratomalazi, körlük
Sinir sistemi	Hareketlerde koordinasyon bozukluğu, kafa içi basıncın artması, hidrosefali, sinir dejenerasyonu
İskelet sistemi	Metaplazi ve süngersi kemik dokusu oluşumu
Endokrin sistem	Hipofiz ve adrenal bezlerde kistler
Solunum sistemi	Keratinizasyon ve sık enfeksiyon
Sindirim sistemi	Keratinizasyon ve sık enfeksiyon
Karaciğer	Safra yollarında metaplazi, kupffer hücre dejenerasyonu
Böbrekler	Böbrek taşı, nefrit, üriner sistemde epitelyal metaplazi
Üreme sistemi	Germinal epitel ve sperm dejenerasyonu, testis ve over atrofisi, vagen ve uterus mukozasında hiperkeratoz, fetus malformasyonu, abortus, laktasyon bozukluğu.

Klinik A vitamini eksikliğinin, beslenme yetersizliği olan çocuklarda ve özellikle akut enfeksiyon hastalıklarını takiben ortaya çıktığı gösterilmiştir. A vitamini eksikliği için en riskli grup, enfeksiyonlara duyarlılığın fazla olduğu ve hızlı büyüme nedeniyle ihtiyacın en fazla olduğu 1-5 yaş olarak bildirilmiştir. Klinik ve subklinik A vitamini eksikliği dünyada en az 73 ülkede halk sağlığı problemi boyutundadır. Türkiye halk sağlığı problemi açısından subklinik risk grubundadır (26).

Vücutta A vitamini dengesini etkileyen faktörler

A vitamini ve karotenoidlerin biyolojik yararlanılabilirliği, diyetteki miktarın yanı sıra, ince barsak mukozasının bütünlüğü, ince barsakta mineral yağların varlığı, gıdalarda bulunan yağ ve protein miktarı, E ve C vitamini gibi antioksidanların mevcudiyeti, safra tuzları ve pankreatik enzim miktarı gibi faktörlerden etkilenir.

Diyetle alınan yağ miktarının az olması A vitamini absorpsiyonunu, diyetle alınan çinko ve proteinin az olması ise A vitamininin taşınmasını azaltır. Yağda çözünen bir antioksidan olan E vitamini eksikliğinde deneklerde A vitamini emiliminin ve karaciğerde A vitamini deposunun azaldığı gözlenmiştir. Ağır malnütrisyonunda RBP'in yarı yarıya azaldığı bildirilmiştir. Enfeksiyonlar, A vitamini gibi bazı besinlere olan ihtiyacı arttırmakla beraber metabolizmasını da etkilemektedir. Akut tonsillit, ishal, pnömoni, plevral efüzyon, kızamık, sıtma gibi enfeksiyonların seyrinde serum A vitamini düzeyinin düştüğü ve enfeksiyon geçince tekrar normale döndüğü gösterilmiştir (4, 5, 11, 25-31).

A vitamini eksikliği ile enfeksiyon arasındaki ilişki

İlk kez Green ve Mellanby A vitamininin antienfektif etkisine dikkat çekmişlerdir (3). Sonraki yıllarda deneysel ve klinik çalışmalar ile A vitamini eksikliği ile enfeksiyon hastalıkları arasında sinerjistik etki olduğu bildirilmiştir. A vitamini eksikliği olan çocuklarda kontrol grubuna göre 2-3 kat daha fazla alt solunum yolu enfeksiyonu ve ishal gözlemlendiği bildirilmiştir (4, 5, 11). A vitamini eksikliği ile birlikte ishal, solunum sistemi hastalıkları, şistozomiazis, sıtma, tüberküloz, lepra, romatizmal ateş ve otitis media gibi enfeksiyon hastalıklarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (11, 27-31). Büyükgebiz ve ark. Ankara ve çevresinde yaptıkları çalışmada tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, ishal ve/veya malnütrisyonu olan 6 ay-6 yaş grubundaki 107 çocuğun %60.7'sinde subklinik düzeyde, %3.7' sinde de klinik A vitamini eksikliği tesbit etmişlerdir (11). Kızamık, AIDS ve HIV enfeksiyonu sırasında da A vitamini eksikliği geliştiği bildirilmiştir (32-35). Enfeksiyon sırasında serum retinol düzeyi: diyetle alım ve A vitamini absorpsiyonu azaldığından, akut faz cevabı sırasında retinolün hepatik dönüşümü azaldığından, A vitamini utilizasyonu hızlandığından ve A vitamini' nin idrarla kaybı arttığından düşmektedir (4, 5, 36). Ayrıca akut enfeksiyonun serum çinko, prealbumin ve RBP düzeylerinin azalmasına yol açtığı, karaciğerden A vitamini mobilizasyonunu ve transportunu etkilediği düşünülmektedir (37). Sonuç olarak karaciğerde depolanan A vitamini miktarı sınırdan geçen çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlar kalıcı A vitamini eksikliğine neden olabilmektedir.

A vitamini eksikliği ve mortalite ilişkisi

Korneal kseroftalmili çocuklarda %40-80' e ulaşan mortalite oranları rapor edilmiştir (22, 38). Bu yüksek mortalite A vitamini eksikliğine eşlik eden protein enerji malnütrisyonu ve beraberinde ishal, solunum sistemi ve kızamık gibi enfeksiyon hastalıkları sonucu olmaktadır. Endonezyada yapılan çalışmada hafif derecede A vitamini eksikliği olan çocukların mortalite oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Diğer çalışmalar da hafif A vitamini eksikliği ile morbidite arasında ilişki olduğunu doğrulamıştır (39, 40).

A vitamini eksikliğinde immün değişiklikler

A vitamini eksikliğinde immün sistemde birçok değişiklik oluşur. İmmün sistemin kalkını olan mukozal immünite baskılanır (4). Üriner, gastrointestinal ve solunum sisteminde çok katlı yassı epitelin yapısı bozulur, metaplazi, mukus ve goblet hücrelerde azalma gözlenir (4, 5). Çocuklarda A vitamini eksikliğinde tükürükte sekretuvar IgA düzeyi azalır (14).

A vitamini eksikliğinde bazı antijenlere (özellikle heterolog hücre, protein ve polisakkarit) karşı humoral cevabın azaldığı gözlenmiştir. Klinik ve subklinik A vitamini eksikliği olan 3-6 yaş grubu Endonezyalı çocuklarda A vitamini verilmesinden 2 hafta sonra DBT aşısı yapılarak immün yanıt üzerine etkisi araştırılmıştır (15). Aşılamadan 3 hafta sonra bakılan antitetanoz IgG titreleri, A vitamini eklenen grupta kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (15). Bu çift-kör, plasebo-kontrollü çalışma A vitamini eksikliğinde geçici immün baskılanma olabileceğini göstermektedir. Yüksek doz A vitamini verilen kızamıklı çocuklarda dolaşımdaki total lenfosit sayısında ve IgG cevabında artış gözlenmiştir (7). Hatun ve ark. 9-17 aylık 80 çocukta (24'ünde A vitamini eksikliği olan) A vitamini desteğinin kızamık aşı antikor yanıtına etkisini incelemişlerdir. Aşı ile birlikte verilen yüksek doz A vitamini (200000 IU) 4. ve 8. haftalardaki kızamık spesifik IgG yanıtına etkisinin olmadığı görülmüştür. A vitamini düzeyi düşük olan çocuklarda ise 4. haftadaki seropozitiflik oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir (41).

A vitamini eksikliği olan farelerde rotaviruse karşı oluşan antikor cevabı düşük bulunurken, bu farelere enfeksiyon ile karşılaşmadan bir hafta önce A vitamini verilmesi antikor yapımını arttırmaktadır (9).

A vitamini eksikliği ile paraziter enfeksiyonlar arasında da bir ilişki saptanmıştır. Paraziter enfeksiyonlarda A vitamini malabsorbsiyonu ve A vitamini eksikliği sık görülmektedir. Plazma retinol düzeyi düşük olan vakaların parazit enfeksiyonlarının tedavisine yanıt vermediği saptanmıştır (29, 42).

İzole A vitamini eksikliği olan farelerde ağırlık kaybı ve iştah değişiklikleri başlamadan önce geç tip aşırı duyarlılık ve protein antijenlerine karşı serum IgM cevabının azaldığı tesbit edilmiştir. Bu çalışmada T lenfosit sayısı değişmez iken, B lenfosit ve makrofaj sayılarında artma olduğu, lenfositlerdeki membran glikoproteinlerinin, lenfosit sayı ve dağılımlarının değişmediği gösterilmiştir (43). Böylece A vitamini eksikliğin fonksiyonel immun sistem defekti oluşturabileceği sonucuna varılmıştır.

A vitamini eksikliği lenfoid sistemde patolojik değişikliklere de neden olur. A vitamini eksikliği ile ölen çocuklarda dalak, timus ve lenfoid doku atrofileri görülmüştür (44). Bu eksiklik T hücre alt gruplarındaki değişimlerle ilgili bulunmuştur.

Dolaşımdaki CD4 T hücresi ve CD4/CD8 oranında azalma A vitamini eksikliği olan çocuklarda gösterilmiştir (6). Klinik ve subklinik A vitamini eksik çocuklara A vitamini verilmesi ile hem dolaşımdaki CD4 T hücre sayısı, hem de CD4/CD8 oranı 5 hafta sonra düzelmektedir (6). Böylece A vitamininin lenfopoez üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir.

A vitamini eksikliği olan sıçanlarda, makrofaj fagositik aktivitesinin azaldığı, lenf nodlarında antijenle uyarılmış lenfosit tutulumunun bozulduğu, poliklonal mitojen cevabının azaldığı gösterilmiştir. A vitamini verildikten sonra poliklonal mitojen yanıtının normale döndüğü görülmüştür (6, 26). A vitamini eksikliğinde sıçan dalak hücre preparatlarında natural killer (NK) hücrelerinin sitotoksik aktivitelerinin ve interferon üretiminin azaldığı, yeterli retinol verildiğinde ise normale döndüğü bildirilmiştir (10, 45). Çocuklarda akut kızamık vakalarında periferik mononükleer

hücrelerde düşük NK aktivitesi tesbit edilmiştir (4). Bu çalışmalar A vitamininin immun modülasyonda önemli rolü olduğunu göstermektedir.

A vitamini deposu yeterli olan sağlıklı hayvanlara A vitamini verilmesinin spesifik antijenlere karşı antikor yanıtında, sitokin üretiminde, lenfosit transformasyonunda ve tümör hücrelerine karşı direnç oluşumunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (45, 46). İn vitro hücre kültürlerine retinoik asit eklenmesi ile insan T-lenfoblast interlökin-2 (IL-2) reseptörlerinde artış olduğu gözlenmiştir (47). Sıçanlarda sepsis oluşturmada 3 gün önce verilen A vitamininin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Yüksek doz A vitamini ile beslenen farelerde T lenfosit cevabında artışa bağlı graft versus host (GVH) hastalığında artış olduğu bildirilmiştir (48). Ameliyat öncesi A vitamini eklenen erişkin hastalarda 7 günde kontrol grubuna göre daha yüksek lenfosit proliferasyonu gözlenmiştir (49). Yüksek doz A vitamini verilen çocuklarda T lenfosit sayılarının arttığı gösterilmiştir (7). Bütün bu bulgular A vitamininin T lenfosit farklılaşmasında rol oynadığını düşündürmektedir.

İnsan ve hayvan çalışmalarında yüksek doz A vitamini verilmesinin fagozitozu arttırdığı gösterilmiştir (50). A vitamini almakta olan farelerde *Pseudomonas aureginosa* verildikten 5 saat sonra alınan kan kültürlerinde üreme olmazken kontrol grubunda persistan bakteriyemi gözlenmiştir (4). A vitamini tedavisi verilen *Listeria monositogenez* veya *Candida albicans* ile enfekte hayvanlarda mortalite önlenememiş ancak yaşam süresi uzatılabilmektedir (51, 47). Bir başka çalışmada da A vitamini verilen sıçanlarda kan, karaciğer ve dalaktan *S. Tifi Murium*'un temizlenmesinin daha hızlı olduğu bildirilmiştir (50).

A Vitamini Verilmesinin Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi

Sommer ve ark. Endonezya' lı çocuklara yüksek doz A vitamini verilmesi ile tüm sebeplere bağlı mortalitenin %34 azaldığını göstermiştir (52). Bir meta-analizde A vitamini verilen çocuklarda pnömoniye bağlı mortalite değişmezken, ishale bağlı mortalite %39, kızamığa bağlı mortalite %55, diğer nedenlere bağlı mortalite de %39 oranında azalmaktadır (13).

A vitamini eklenmesinin mortalite üzerine koruyucu etkisi görülmüş olmakla birlikte, morbidite üzerindeki etkisi kesin değildir. Gana'da yapılan bir çalışmada A vitamini verilmesi ile enfeksiyon hastalıkları sıklığı arasında farklılık gözlenmemiş, fakat

hastaneye başvurma oranı %38 azalmıştır (53). Hindistanda yapılan bir çalışmada A vitamini verilmesinin ishal ve pnömoninin süresi ve ciddiyeti üzerine önemli bir etkisi gösterilmemiştir (54). Brezilya'da A vitamini verilmesi ile ishal prevalansında %20 azalma olurken, alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığında değişiklik gösterilememiştir (16).

A vitamini eksikliği olan, malnütrisyonlu çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu ve bakteri kolonizasyonuna duyarlılığın arttığı bildirilmiştir (4).

A vitamini verilen kızamık hastalarında pnömoninin ve ishalin daha çabuk iyileştiği, daha az krup ve herpes stomatit gözleendiği, hastanede kalma süresinin kısaldığı ve hastanede yatma süresince ölüm ve komplikasyonların yarı yarıya azaldığı bilinmektedir (4, 26). Kızamık nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda mortalite oranı %3-13 iken, bu çocuklara yüksek doz A vitamini verilmesi ile tüm nedenlere bağlı mortalite %60 ve pnömoniye bağlı mortalite %70 oranında azalmıştır (13).

A vitamini tedavisinin kızamık morbidite ve mortalitesini hangi yolla azalttığı bilinmemekle birlikte, epitelyal hücre maturasyonunu sağladığı ve immun sistemi desteklemesi sonucu kızamığın şiddetini ve sekonder enfeksiyon riskini azalttığı düşünülmektedir.

Gelişmiş olan ülkelerde de kızamık hastalığında serum A vitamini düzeyinin hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak azaldığının gösterilmesi üzerine yeterli A vitamini deposu olan akut kızamık geçiren çocuklarda bile A vitamini verilmesi önerilmektedir (55).

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarla yüksek doz A vitamininin immun cevaba faydalı etkilerinin gösterilmesi sonucu WHO, IVACG, UNICEF gibi sağlık örgütleri enfeksiyon sırasında A vitamini verilmesini önermektedir (55). A vitamini eksikliğinin sorun olduğu bölgelerde, yeterli A vitamini desteğinin çocukluk çağında sağlanması gereklidir.

Tablo 2. A vitamini eksikliğini önlemek için önerilen A vitamini dozu (26)

Yaş	Doz
< 6 ay*	50000 IU (tek doz)
6-11 ay	100000 IU (4-6-ayda bir)
12-71 ay	200000 IU (4-6-ayda bir)

* A vitamini eksikliğinin endemik olduğu bölgede yaşayan ve anne sütü almayan bebekler

A Vitamini Toksisitesi

A vitamininin bilinçsiz kullanımı ve diyetteki miktarının çok fazla olması ile toksisite bulguları ortaya çıkabilir. 25000-50000 IU/gün aylarca veya daha uzun süre kullanımı çeşitli yan etkilere yol açabilir. A vitamini akut toksisite belirtileri aşırı alımdan sonra saatler veya 1-2 gün içinde ortaya çıkarken, kronik toksisite uzun süreli kullanım ile ortaya çıkar ve toksisite belirtileri bazen yıllar sonra gözlenir. Karaciğer fonksiyonlarını etkileyen ilaçların kullanımı, viral hepatit ve protein enerji malnutrisyonunda (PEM) düşük miktarda A vitamini alımı ile toksik belirtiler gözlenmiştir (18). Özellikle 30 yıl gibi uzun sürelerde 1500 IU/gün kullanım ile toksisite ve hamilelerde 25000 IU/gün alım ile anomalili bebekler oluşabildiği nadiren de olsa bildirilmiştir. Karoten A vitaminine göre çok daha az toksiktir. Yaşa göre günlük A vitamini gereksinimi değişmektedir. Oniki ay altındaki çocuklarda 1500 IU, 1-4 yaş arasında 2500 IU, 4 yaş üzerindeki çocuklar ve adultlerde 5000 IU, hamile veya emziren annelerde 8000 IU günlük gereksinimdir (18). A vitamininin biyolojik yarı ömrü uzundur. Yüksek dozda alım ve hızlı absorpsiyon ile yavaş klirens birlikte olduğunda akut toksisiteye, uzun süre küçük dozlarda alındığında kronik toksisiteye neden olabilir. Akut toksisite belirtileri alımdan sonra saatler veya günler içinde ortaya çıkabilir (Tablo 3). Kronik toksisite belirtileri ise uzun süre kullanım ile, aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir (Tablo 4) (18). A vitamininin toksik kan düzeyi ile ilgili kesin veriler yoktur. Çok farklı süre ve dozlarda toksikasyon belirtileri gösteren vakalar bildirilmiştir (18).

Tablo 3. A vitamini akut toksisite semptom ve bulguları

Çocuklarda	Erişkinlerde
İştahsızlık	Karın Ağrısı
Fontanel kabarıklığı	İştahsızlık
Uykusuzluk	Görmede bulanıklık
Intrakranial basınç artışı	Uyuşukluk
İrritabilite	Baş ağrısı
Kusma	Hiperkalsemi
	İrritabilite
	Kas zayıflığı
	Bulantı, Kusma
	Periferel nörit
	Deride deskuamasyon

Tablo 4. A vitamininin kronik toksisite semptom ve bulguları

Çocuklarda	Erişkinlerde	
Allopesi	Allopesi	Hepatotoksisite
İştahsızlık	Anemi	Hiperostozis
Kemik ağrısı ve hassasiyeti	İştahsızlık	İrritabilite
Fontanel kabarıklığı	Kemik ağrısı	Uykusuzluk
Kraniotabes	Dudak kenarında fissur	Menstrual düzensizlik
Dudak kenarlarında fissur	Konjuktivit	Kas zayıflığı ve ağrı
Hepatomegali	İshal	Bulantı
Hiperostozis	Diplopi	Papilödem
Prematür epifiz kapanması	Dizüri	Peteşi
Fotofobi	Ödem	Polidipsi
Kaşıntı	Intrakranial basınç artışı	Kaşıntı
Psödotümör serebri	Burun kanaması	Deride eritem ve Döküntü
Deride deskuamasyon	Eksantem	Splenomegali
Deride eritem	Ağız kokusu	Kusma
	Ateş	Ağırlık kaybı
	Hepatomegali	

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

İYE özellikle çocuklarda enfeksiyonun oluşma nedenleri, inceleme yöntemleri, tanısı, tedavisi, tedavinin zorlukları ve komplikasyonları yönünden hastayı ve hekimi uzun süre meşgul eden önemli bir sağlık sorunudur (1). Ayrıca İYE geçiren çocuklarda hipertansiyon (56, 57) büyüme ve gelişmenin bozulması ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi önemli morbidite ve hatta mortalite nedeni olabilmektedir.

Mortalite ve Morbidite

20. yüzyıl başında ateşli İYE'lu bebek ve çocuklar %20 mortalite riski taşırdı ve geri kalanların da %20' sinde genç yaşta hipertansiyon ve KBY gelişmekte idi (58-60). Günümüzde iyi bakım ve etkili tedavi ile çocuklarda, yenidoğan dönemi dışında mortalite çok azalmasına karşın, hipertansiyon ve KBY sıklığı azalmakla birlikte önemli morbidite nedeni olarak sorun oluşturmaktadır.

Son Dönem Böbrek Yetmezliğine (SDBY) Gidiş: Kronik pyelonefrite bağlı böbrek yetmezliği çocuklarda yılda milyonda bir, erişkinde milyonda 8 oranında görülür (61, 62). Böbrekte skar saptanan 4 yaş altındaki çocukların çoğunda İYE ve VUR vardır. SDBY'e progresyon hiperfiltrasyon nedeni ile olabilir. Geri kalan normal dokudaki hipertrofi ve hipertansiyon fonksiyonların hızla bozulmasına neden olur. Böbrek dokularında varlığı inflamatuvar yanıtı neden olan Tamm-Horsfall proteininin interstisyum içine geçişi yüksek basınçlı VUR sonucu olabilir ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasından sorumlu olabilir (1). İYE' una predispozisyon yaratan patolojik durumlarla kronik pyelonefrit arasında ilişki vardır. Böbrek yetmezliği, obstrüktif üropati, nörojenik mesane, yavaş akıma neden olan konjenital anomaliler, ürolitiasis, üriner diversiyon gibi anomalisi olan çocuklarda sadece VUR'sü olan çocuklara göre daha sık görülür.

Hipertansiyon: Hipertansiyon VUR ve İYE'na sekonder gelişen skarın en yaygın komplikasyonudur (63-65). Segmental renal skar İYE ve VUR'lü çocukların %20'sinde bildirilmiştir (66, 67). 6 Yaş üzerindeki çocuklarda hipertansiyonun %20

nedeni renal skardır (1). Gill ve ark.nın serisinde çocuklarda hipertansiyonun en sık nedeni reflü nefropatisi olarak bildirilmiştir.

İdrar Yolu Enfeksiyonunda Tanı

Öykü ve Fizik İnceleme: Yenidoğan döneminde sarılık, kilo kaybı, kusma, huzursuzluk, diyare ve açıklanamayan ateş İYE'ünü düşündürmelidir. İşeme şekli (kesik-kesik) yardımcı olabilir. İleri yaşlarda dizüri, poliüri, karın ağrısı, ateş, kusma gibi spesifik semptomlar tanıda yol göstericidir. Dikkatli inceleme ile İYE için predispoze faktörler araştırılmalıdır. Mesanenin ele gelip gelmediği kontrol edilmeli; ele geliyorsa miksiyon ile ilişkisi belirlenmelidir. Gelişme geriliği ve hipertansiyon araştırılmalıdır. Dış genital organlar ve üretral orifis incelenmelidir. Penis anomalileri, üriner sistem anomalileri ile birlikte görülebilir. Düşük kulak, birden fazla göğüs başı ve rektal agenezi ile birlikte üriner sistemin doğumsal anomalilerinin bulunabileceği düşünülmelidir. Alt ekstremitelerin, perianal bölgenin nörolojik incelemesi yapılmalıdır.

Anlamli Bakteriüri: İYE tanısı uygun alınan idrar kültürü ile konur. Bakteriler katı kültüre ekildiğinde her organizma veya organizma kümesi tek bir koloni oluşturduğundan coloni-forming units (CFU) terimi kullanılmaktadır (1). Suprapubik aspirasyon ile elde edilen idrarda az sayıda organizmanın varlığı (koagulaz negatif stafilokok için $2-3 \times 10^3$ CFU/ml üzerinde) İYE tanısı için yeterlidir. Üretral idrar örneğinde üriner patojenlerin ürememesi veya sınırlı sayıda ($< 10^3$ coloni(CFU/ml) üreme olması enfeksiyon olmadığının göstergesi olarak kabul edilir. Ateşli infant ve çocuklarda kateterizasyon ile alınan idrarda $\geq 50 \times 10^3$ CFU/ml tek üriner patojenin üremesi tanı koydurucudur. Fakat 10×10^3 ile 50×10^3 CFU/ml arasındaki üremelerde de enfeksiyon olabileceği düşünülmelidir. Semptomatik olgularda orta akım idrarında genellikle tek üriner patojen $\geq 10^5$ CFU/ml ürer. Aseptomatik olgularda farklı günlerde en az 2 orta akım idrarında $\geq 10^5$ CFU/ml aynı organizmanın üremesi ile İYE tanısı konur (66).

Bazen İYE olmasına karşın az sayıda bakteri üremesi gözlenebilir. Genellikle neden antibiyotiklerle yetersiz tedavidir. Asit, çok dilüe veya çok konsantre idrarda

bakterilerin çoğalma zamanı uzayacağından düşük sayılar görülebilir. Yüksek idrar akımı olan durumlarda dilüsyona bağlı olarak veya mesanenin sık boşaldığı durumlarda bakteri sayısı azalır.

İlk enfeksiyonda patojen genellikle *Escherichia coli* (E. Coli) dir. Fakat *Klebsiella* sp., *Proteus*, *Pseudomonas* sp., *Enterobakter* sp. veya *Enterokoklar* ilk tanıda bile İYE nedeni olabilirler (66). Tekrarlayan İYE'lu çocuklarda E. Coli dışındaki organizmalarla daha sık karşılaşmaktadır. Grup B streptokoklar bazı yenidoğanlarda üriner sistem patojeni olarak bulunabilir. Grup A streptokoklar da nadiren infant ve çocuklarda İYE etkeni olabilir. *Stafilokokus saprofitikus* gibi koagulaz negatif stafilokoklar adolesan kızlar ve genç bayanlarda İYE nedeni olabilir. Çocuklarda üriner patojen olarak nadiren karşılaşmaktadır. *Laktobasillus*, *korynobakterium*, koagulaz negatif stafilokokların çoğu ve bazı streptokok türleri genellikle non patojen olarak kabul edilir (66). *Adenovirus* tip 11, 22 ve *humanpapova* virus akut hemorajik sistit etkeni olarak bilinmektedir. *Candida albicans* gibi mantarlar, katater yerleştirilen hastalarda, antibiyotik, steroid ve sitotoksik tedavi nedeniyle flora ve immunitesi bozulmuş olgularda İYE'na neden olabilir (67).

Patogeneze

İYE, perineumda veya prepisyumdaki kolonizasyon, assenden yol veya nadiren hematojen yol ile gelişir. İYE oluşmasında mikroorganizma ile ilgili, konakçı ile ilgili ve anatomik faktörler önemli yer kaplar.

İYE' unun patogenezinde mikroorganizmanın miktarı, motilitesi, pilinin (fimbria) aderan olup olmaması, üreaz üretimi ve yüzeyel antijenler gibi mikroorganizmaya bağlı faktörler önemli bir yer tutar (67).

Üroepitelyal hücrelerin yüzeyindeki spesifik karbohidrat reseptörlerine bağlanabilen bazı E.Coli'lerin yüzeyinde pili veya fibria (P-fibria) olarak bilinen yapı vardır. Bu E.Coli'ler asemptomatik bakteriüri veya sistitiden çok pyelonefrit etkenidir (68-70). Gösterilen diğer bakteriyel virülans faktörleri kapsüler antijen, aerobaktin, hemolizin ve kolisindir. Virülans, hostun inflamatuvar yanıt yeteneğine ve epitelyal hücreye bakterinin adezyonuna bağlıdır. Üroepitelyal hücreye adhezyon İYE'na neden olan bakteriye başlıca iki yarar sağlar. Adherens gösteren bakteri idrar akımının temizleme hareketine direnir ve hücre yüzeyinden filtre olan besinler ile direk bağlantı sağlar.

Bundan dolayı P-fimbriyalı E.Coli ile assendan enfeksiyon ve mesanenin kolonizasyonu epitelyal hücre reseptörlerine yapışması ile gelişir. Üreteral enfeksiyon reflü ile bakterinin taşınması ile oluşur. Sonuçta inflamatuvar yanıt, yapısal hasar veya endotoksinler ile renal pelvis ve üreterlerde perfüzyon basıncının artması sonucu üreteral peristaltizm değişir. Virulan bakteri ile yüklü idrarın pyelotubuler ters akımı, belirgin vezikoüreteral reflü (VUR) olmadan da böbrekte hasara ve inflamasyona neden olur (66).

VUR, Prune-Belly sendromu, üreterlerin duplikasyonu, üriner sistemdeki obstrüksiyonlar, taş ve staz gibi anatomik faktörler ve nörojenik mesane, uninhibited mesane ve miksiyon seyrekliği gibi fonksiyonel bozukluklar da İYE patogenezinin sorumludur.

İmmunolojik Faktörler ve Konakçı Yanıtı

İYE'da immunolojik yanıt komplekstir. Hastanın yaşı, enfeksiyonun olduğu bölge, öncesinde aynı veya benzer organizmalarla karşılaşma ve organizmanın virülansı immunolojik yanıtı etkilemektedir.

Yaş ve cinsiyetin ilişkisi: Yeni doğan döneminde erkeklerde daha sık görülürken, yaşla birlikte kız çocuklarında sıklığı artmaktadır (67). Yenidoğan döneminde erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni olarak doğumsal üriner anomaliler, prepisiyumdaki bakteri kaynağı ve azalmış konakçı direnci gösterilmektedir (1). Winberg 11 yaşından önce İYE gelişme riskinin erkeklerde %1.1, kızlarda %3 olarak hesaplamıştır (71). Kızlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha fazla olmasının nedeni olarak kısa üretra, hyjenik şartların uygun olmaması, lokal IgA yapımının eksikliği, üretral ve vaginal mukozal hücrelerin patojen suçlara karşı adezivitesinin artması ve perineal kolonizasyonun olması gibi faktörlere bağlanmaktadır (1). Kızlar erkeklere göre çok daha fazla İYE geçirmelerine karşın, renal skar prevalansı her iki cins için benzerdir. Bu da erkek çocukların kronik pyelonefrit için daha yüksek risk altında olduğunu düşündürmektedir. Çocukluk çağında reflü nefropatisine bağlı KBY erkeklerde daha fazladır. (61, 62). Fakat erişkin yaş grubunda kadınlarda daha fazla görülür. Küçük çocuklarda İYE daha şiddetli seyrederken, tekrarlayan enfeksiyonlarda bu kadar şiddetli semptomların görülmemesi, E.Coli'ye karşı oluşan

antikor, endotoksine karşı tolerans veya lipid A' ya karşı antikor oluşmasına bağlı olabilir.

Kan grubu: ABO kan grubu sisteminin suda çözünür antijenlerinin üriner sistemde bakteriyel invazyona direnç oluşturduğu gösterilmiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bu konakçı hücredeki bakteriyel temas yerinde olaya karışmaktadır. Özellikle B kan grubundaki kişilerin İYE riski yüksektir. Anti-B isohemagglütinasyon olmadığı için enfeksiyona yatkınlık olabilir (72). PI kan grubunun rolü, bu antijen formlarının P fimbrialar için reseptörleri olduğundan kesindir. Özellikle bu PI antijenleri VUR olmayan akut pyelonefritli çocuklarda yüksek oranda bulunmuştur (1).

İnflamatuvar yanıt: Bakteri yüzeyi ile mesane duvarı epitel hücresi arasındaki fizyokimyasal temasla inflamatuvar yanıt aktivite olmakta; bu da kemotaktik mediatörlerin salınımına neden olmaktadır (1). Bazı mediatörler bakteriden salgılanmaktadır. Bu kemotaktik maddeler lokal inflamatuvar yanıt ve semptomlara neden olan polimorfonükleer lökosit (PMNL) akımına yolaçar. PMNL' lerin aktivasyonu bakteriden salınan lipopolisakkarid, hemolizin ve salınan diğer maddelerle olmaktadır. Bakterilerin fagositozu ve sindirimi PMNL'ler tarafından yapılır. Bu olayı bakterilerin polisakkarid kapsüllerinin K antijeni sınırlayabilir. PMNL'lerin lizozomal enzim salgılamaları sonucu toksik oksijen radikalleri üretilir (1, 73). İnflamatuvar yanıt ve skar gelişme riski erken antimikrobial tedavi ile değiştirilebilir (1, 74).

Antikor yanıtı: E.Coli'nin O antijenine karşı antikor yanıtı hayvanlarda ve insanlarda gösterilmiştir. Jodal ve ark. pyelonefritli çocukların %90' ında, sistitli çocukların ise %5' inde O antijenine karşı antikoru göstermişlerdir. Akut pyelonefritli çocuklarda enfeksiyon başladıktan 2 hafta sonra antikor titresinin tepe noktaya ulaştığı gösterilmiştir (1). Tekrarlayan enfeksiyonların olduğu durumlarda ve lokal semptomların yokluğunda antikor gösterilemeyebilir. İYE'u olan hastalarda yüksek IgM ve IgG düzeyleri tesbit edilmiş ve kronik piyelonefritli hastalarda IgG daha fazla bulunmuştur. IgG düzeyi enfeksiyon sayısının artması ile artmaktadır (1). Mar ve ark. akut İYE'lu çocukların serumlarında lipid A'ya karşı oluşan IgM ve IgG düzeylerinde artış bulmuşlar ve bunu üst üriner sistemin tutulumu olarak kabul

etmişlerdir (75). Misslewitz ve ark. IgG düzeyindeki artışın sonraki skar oluşumu ile ilişkisini göstermişlerdir (76). İki yaş altındaki çocuklarda ise bu bulguların korelasyon göstermemesi immün yanıtın yeterince gelişmediğini düşündürür.

Antikor oluşum alanı: İnsanlarda ve hayvanlarda hem lokal hem de sistemik antikor oluşumunun kanıtları vardır. Deneysel pyelonefritlerde böbrekte ve mesane duvarında IgG, IgA ve IgM gösterilmiştir. İmmunglobulinlerin enfeksiyona yanıt olarak mesane duvarında salgılanmalarına ve doku invazyonundan koruma rolleri olmasına karşın mesane duvarından bakterileri temizlemeye yardım ettiğini gösteren kesin kanıt yoktur.

Üriner İmmunglobulinler: IgG, IgA ve IgE normalde insan idrarında vardır. IgM ve IgD ise çok az miktarda bulunur. IgA başlıca sekretuar IgA olarak bulunur ve muhtemelen üriner sistem tarafından sentez edilir. İYE'lu hastaların idrarında IgA ve IgG düzeyleri artmaktadır (77). Nayır ve ark. tekrarlayan İYE'lu çocuklarda enfeksiyon sırasında yüksek olan sekretuar IgA'nın enfeksiyonsuz dönemde düşük olduğunu göstermişlerdir (78). Anne sütü alan bebeklerin idrarında sekretuar IgA konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (79). Stamey ve ark. vaginal sekresyonda sekretuar IgA'nın bulunmasının İYE'unun tekrarlama riskini azalttığını göstermişlerdir (80).

Pyelonefritin patogenezinde hücrel immünite: T hücreleri pyelonefrit anında dokuda gösterilmiştir. Fakat bu hücrelerin patogenezdaki rolü tam bilinmemektedir. Gözlemler hücrel immüitenin pyelonefrit patogenezinde rolü olmadığı ve pyelonefrit lezyonu içinde ve çevresindeki null lenfositlerin, lenfokinlerin salınımında veya skar dokusu patogenezinde rolü olmadığını düşündürmektedir (1)

Ürotelyal fagositik aktivite: Mesanedeki bakteriler ya serbest halde ya da üromukoid, epitelyal hücreler veya PMNL'lere yapışık halde bulunur. Bazı bakteriler yapışkan yüzeye bağlanmışlardır. Bazıları da ürotelial hücrelere bağlanmadan önce bu yüzeye penetre olur. Ürotelyal hücrelerin yüzeyinde bakterinin bağlanma yeri olan P reseptörleri vardır. Ürotelyal hücreler tarafından bakterinin alınması, bakteri ölümü ile sonuçlanır. Salınan kemotaktik maddeler ile PMNL' ler mesane duvarına göç eder. Bakteriler ve hücrel lizozomlar tarafından salınan toksik maddeler

flamatuvar yanıtı oluşturlar ve semptomlardan sorumludurlar. Organizmalar ile ilgili bazı ürotelyal hücreler bir sonraki idrarla atılana kadar idrarda yüzer. Bunlar mesanede sistit semptomlarının meydana gelmesindeki bir diğer faktör olabilir (1). Tekrarlayan İYE'lu çocuklarda ürotelyal hücrelerin antibakteriyel etkisi azalmıştır.

Öromukoid: Öromukoid veya Tamm-Horsfall proteini, çıkan henle kulpu tarafından oluşturulan bir glikoproteindir. Belirli miktarda üretilir ve az miktarda idrarda bulunur. Viral hemaglutinasyonu inhibe etme yeteneğine sahiptir. Bunların oluşturduğu tabakanın, su alımının yetersiz olduğu durumlarda ve idrarda bulunan bakterilerin mesane duvarına girmelerinde önemli bir mekanik bariyer olduğu düşünülmektedir (1).

İdrar Yolu Enfeksiyonunun Tedavisi

İdrar yolu enfeksiyonu tedavi ederek ulaşmak istediğimiz amaçlar:

-) Semptomların düzeltilmesi,
 -) Bakterinin eradikasyonu,
 -) Enfeksiyonu kolaylaştıran faktörlerin ortadan kaldırılması,
 -) Reenfeksiyon ve relapsların önlenmesi,
 -) Böbrek dokusundaki zedelenmenin (skar) durdurulması,
 -) İleri yaşlarda böbrek yetmezliği ve hipertansiyon oluşma riskinin azaltılmasıdır.
- İçerilen ifade etmek gerekir ki tedavi için pratik ve kolay bir yöntem yoktur ve çoğu zaman başarısızlıkla sonuçlanır. Başarısızlık nedenlerinin öncelikle gözönünde bulundurulması gerekir.

Bu nedenleri de şöyle sıralayabiliriz;

-) Enfeksiyonu kolaylaştıran faktörlerin yeterince incelenmemesi ve ortadan kaldırılmamış olması,
-) Hastanın ve ailenin farmakolojik ajanı düzenli kullanmaması, kullandıramaması,
-) İlacın süre olarak eradikasyonda yetersiz olması,
-) Enfeksiyon ajanının ilaca dirençli olması,
-) Koruyucu (profilaksi) tedavinin uygulanmaması,

1) Tam açıklanamayan bazı faktörlerle (hümorale, immunolojik, kişisel özellikler) progressif skar oluşumunun önlenememesidir.

2) 'YE' nun başlangıç tedavisi genel koruyucu önlemleri içermelidir. Tedaviyi kolaylaştıran ve rekürrens riskini azaltan bu öneriler;

1. Düzenli ve bol sıvı alımı (2000 ml/m2/gün olarak planlanabilir),

2. Düzenli işeme ve mesaneyi boşaltma alışkanlığının oluşturulması (4-5 saatte bir, her yemekten önce ve yatmadan önce mesaneyi boşaltması, mesanenin tam boşaldıktan sonra, 5 dk. bekleyip tekrar işemesinin önerilmesi, okulda bu koşulların sağlanması),

3. Konstipasyonun önlenmesi,

4. Vulvo-vaginitlerin tedavi edilmesi,

5. Enterobius vermikularisin tedavi edilmesi,

6. Banyoda irritan sabunların (renkli, kokulu) kullanılmaması, küvet ve oturarak banyodan, havuza ve denize girmeden kaçınılması (Duş şeklinde banyo),

7. Perine hijyenine dikkat edilmesi, önden arkaya doğru yumuşak kağıtla temizlenmesi, iyi kurulanması,

8. Dar iç çamaşırı ve pantolonlardan kaçınılması, mastürbasyona dikkat edilmesini kapsar.

Farmakolojik ajan seçilirken şu konulara dikkat edilmesinde yarar vardır:

1. Hastanın son haftalarda veya ayda üriner enfeksiyon veya solunum yolları enfeksiyonu nedeni ile aldığı ilaç sorulmalı, aynı ajanı vermekten kaçınılmalıdır.

2. Antibakteriyel ajanların direnç kazanması çok endişe verici boyutlardadır. Yurt içinde ve yurtdışında yapılan birçok çalışmada, Trimetoprim ve Aminoglikozidlere direncin giderek arttığı, Ampisillin ve Amoxillin için hem direnç oluşmasının arttığı, hem de üretral bakteri kolonizasyonunu arttırdığı vurgulanmaktadır. Bu konuda en uygun yaklaşım, belirli aralıklarla belirli bölgeleri yansıtan toplumdaki ve hastanelerdeki enfeksiyonlarla ilgili çalışmaların yapılması ve hekimlerin bilinçlendirilmesi olacaktır.

3. Antibakteriyel ajanların yan etkileri gözardı edilmemelidir. Co-trimaksosol ve diğer sülfonamidler kernikterus riskini arttıracaklarından, kloramfenikol gray sendromu

oluşma riski yönünden yenidoğanlarda kullanılmaz. Co-trimaksosol'un yan etkileri fazladır. Aminoglikozidlerin ototoksisite, nefrotoksisite gibi uzun süreli ve önemli yan etkileri vardır.

Nitrofurantoin (Ntf), glomerüler filtrasyon hızı %50' nin altında olanlarda, yenidoğanlarda; yeterli kan ve doku düzeyi sağlanmadığı için sistemik bulguları olanlarda verilmemelidir. Gastrointestinal yan etkiler, allerjik pulmoner reaksiyon, periferik nöropati, megaloblastik değişiklikler yapabilir.

Nalidixic asid kusma ve asidoz yapabilir.

Geniş spektrumlu antibiyotikler barsak florasını bozarlar.

Kinolonların kartilaj destrüksiyonu yaptığı, ensefalopati tablosu oluşturduğu bilinmektedir. Artralji, artropati, hipersensitivite, gastroentestinal, SSS, oküler bulgular yapabilir.

Tatlandırıcı, şurup şeklindeki ilaçların hepsinde vardır ve proflaktik - uzun süre kullanım dış çürüklerini artırır.

Tedavinin ekonomik yükü gözardı edilmemelidir.

Bu özellikler gözönüne alınarak, ilk enfeksiyonda klavulonik asitle güçlendirilmiş amoksisilin, oral sefalosporinler veya trimetoprim-sulfometaksazol (Tmp-Smx) tercih edilir.

Kullanılan antibakteriyel ajanların farmakolojik etkinliğini arttırabilmek için hangi pH'da etkili olduklarının bilinmesinde yarar vardır. Ampisillin, Nitrofurantoinler asid pH'da, Aminoglikozidler, Kinolonlar, alkali pH'da daha etkilidir. İdrarın asidifikasyonu için askorbik asid (4x1 gr/gün), alkali yapılması için sodyum bikarbonat verilebilir.

Ateşli (>38° C) İYE'u olan yenidoğan (YD) ve anlamlı bakteriüri, sistemik semptomlar ve böbrekte hassasiyeti olan çocuklar akut bakteriyel pyelonefrit olarak tedavi edilir (18).

Bu olgularda kültür alınır alınmaz, idrar yapmıyor ise katater veya suprapubik uygulama ile çok acele idrar alıp, beklemeden etkin tedaviye başlanmalıdır.

Bir yaş civarında, toksik görünümü olmayan çocuklar rehidrate edilerek uzun etkili parenteral sefalosporin ile kontrole gelmek üzere gönderilir. Bir yaş altındaki ateşli

olan, klinik dehidratasyon bulgusu olan olgular, toksik görünümde olmasalar
azından bulgular kaybolana kadar hastanede kalmalıdır.

çocuklarda pyelonefrit şüpheli olan ve olmayan olarak ayrılarak tedavi
enir. Yüksek ateş, klinik olarak hasta veya toksik görünümde, devamlı kusan,
derece veya ağır dehidratasyonlu ve kötü komplianslı çocuklar, pyelonefrit
esi olan İYE'u olarak, ateş olmasına karşın hasta görünmeyen, oral sıvı ve ilaç
en, dehidratasyonu olmayan veya yalnızca hafif dehidratasyonu olan, iyi
lians çocuklar da pyelonefrit şüphesi olmayan İYE olarak değerlendirilir.

nefrit şüphesi olan İYE' lu çocuklara IV veya İM antibiyotik (sefalosporin veya
oglikozid) başlanarak sıvı alımı sağlanır. Parenteral tedaviyi takiben ateşsiz 24-
tatten sonra oral ajanlara geçilerek, en az 10 gün kullanılır. Pyelonefrit şüphesi
yan İYE' lu çocuklarda ilk doz parenteral verildikten sonra, oral tedavi ile takibe
ılır. Akut sistitli çocukların tedavisinde oral antibakteriyel ajan 5-7 gün
ebilir.

tanısı ile antimikrobiyal tedavi verilen olguda tedavinin 3. günü idrar
emesini özellikle canlı bakteri ve lökosit yönünden yaparak tedaviye yanıt
mu değerlendirilmesi faydalıdır. Gerekirse erken dönemde daha etkili bir diğer
mikrobiyal tedaviye geçilebilir.

un antibiyotik verildiğinde çocukların büyük çoğunluğu tedaviye yanıt verir.
k çocukların %10' unda, enfeksiyondan sonra bir yıl içinde reenfeksiyon
ılır. Kızların % 50' sinde enfeksiyon tekrarlayabilir ve çoğu asemptomatiktir.
uklarda, ilk tanıda %25' inde skar saptanmasına karşın, izlemde olanlarda yeni
nadiren görülür (1). Smellie ve ark. tekrarlayan enfeksiyonun, tüm çocukluk yaş
larında yeni skar dokusu oluşumuna neden olduğunu, fakat VUR'ü olan ve
visi geciken olgularda daha sık geliştiğini göstermişlerdir (81).

tekrarlayan İYE' larının Tedavisinde Profilaksi

tekrarlayan enfeksiyonların uzun süreli, düşük doz antibiyotik kullanımı ile
nebileceği birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (82, 83). VUR saptanan ve
viye yanıt vermesine karşın semptomatik enfeksiyon atakları tekrarlayan
ların profilaksi endikasyonu vardır. Smellie ve ark.' nın serisinde uzun süreli
laksi alan 25 çocukta enfeksiyon atağı görülmezken, kısa süreli profilaksi alan 22

cuktan 13'ünde enfeksiyon atağı saptanmıştır (82). Uzun süreli düşük doz proflaktik antibiyotik kullanımının böbrek fonksiyonunun korunmasında yararlı luğunu gösteren veriler olmamakla birlikte, VUR'ü olan çocuklarda reflü tropatisinin önlenmesinde gereklidir. Dört yaş üzerindeki çocuklarda tekrarlayan feksiyona bağlı ilerleyici böbrek zedelenme riski, skarı ve VUR' ü olanlarda ksektir. Bu nedenle bu grup olgularda profilaksi yararlıdır. Çocuklarda İYE tandıktan ve ilk tedaviden sonra tetkikler tamamlanmadan profilaktik düşük doz tibiyotik başlanması enfeksiyonun tekrarlama riskini azaltır. Ayrıca sistoüretrografi asında oluşabilecek enfeksiyonu önler.

oflaksi için Nitrofurantoin (Ntf) (1-2 mg/kg/gün - tekdoz) ve Tmp-Smx (3 g/kg/gün - tekdoz) genellikle tercih edilir (82, 83).

oflaksinın süresi ile ilgili kesin veriler yoktur. İlk enfeksiyondan sonra İYE arlamış ise 2-4 ay profilaksi yapılır. Profilaksi kesildikten kısa bir süre sonra feksiyon tekrarlar ise 6-12 ay profilaksi yapılır. Bazı olgularda bir yıl feksiyonsuz olana kadar profilaksiye devam edilir.

o ve ark. 1 yıl içinde 3 enfeksiyon geçiren olgularda 3. enfeksiyondan sonra oflaktik tedaviyi önermektedir. Profilaksi süresini de 2. ve 3. enfeksiyon arasındaki reye göre düzenlemişlerdir. İkinci ve 3. enfeksiyon arasındaki süre 3 haftadan az : 1 yıl, 3 hafta-3 ay ise 3ay profilaksi önermektedirler. Bu süre 3 aydan fazla ise oflaksi yapılmasına gerek olmadığını belirtmişlerdir.

oflaksi süresince olgular 1-2 ayda bir kontrol edilirler. Dört-beş yıl süre ile skarsız enen ve ileri derecede VUR'ü olmayan olgular yılda bir kez kontrol edilir.

E'unun tanı, tedavi ve önlenmesi konularında yeni yöntemlerin araştırılması, lunması ve uygulanması son yıllarda önem kazanan çalışmalardır. Yalnız tibiyotik tedavisinin hatta profilaktik uzun süre kullanılmasının tekrarlayan İYE' nı önlemediği görülmüştür. Bu bağlamda özellikle hostun defansını güçlendirecek ya bakterinin aderansını azaltacak tedavi yaklaşımları gerekli görülmektedir.

OLGULAR ve YÖNTEM

İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında, tekrarlayan İYE tanısı ile izlenmekte olan, çocuk olgular, idrar yolu enfeksiyon atağı sırasında çalışmaya alındı. Tekrarlayan İYE tanısı son 6 aylık takipte 3 veya daha fazla veya son 3 aylık izlemde 2 kez idrar kültüründe 10^5 bakteri kolonizasyonunun varlığı ile konuldu. Aileye ve olguya açıklayıcı bilgi verildikten sonra çalışma için yazılı izin alındı. Hazırlanan formdaki ön bilgileri alınan olgu çalışmaya dahil edildi (Tablo). Polivitamin desteği alıp almadığı ve beslenmedeki A vitamini durumu değerlendirilerek forma işlendi. Fizik muayene ve A vitamini eksikliği yönünden göz muayeneleri yapıldı. Olgular, ilaç ve plasebo grubuna ve dağılımda eşit özellikler taşıyanları amacına göre 2 ayrı gruba ayrıldı. Üriner sistem anomalisi ve malformasyonu, üriner taşı, VUR ve üriner enfeksiyonu olan olgular komplike İYE olarak kabul edildi. Komplike ve komplike İYE'li hastalar ayrı ayrı randomize olarak, geliş sırasına göre, form sırasına göre tek olanlara plasebo, çift sayılara A vitamini verilerek ayrıldı. Çift nolu formdaki olgulara 6 ay-1 yaş arasındakilere 100 bin ü, 1 yaştan büyüklere 200 bin ü tek A vitamini, diğerlerine de plasebo tedavinin 1 günü çalışmacı tarafından verildi. İdrar kültürü, mesane kontrolü olan çocuklarda orta akım idrarı, kontrolü olmayan çocuklarda steril idrar tüpü bağlanarak alındı. İdrar incelemeleri tüm hastalarda aynı şekilde (Super Aution-analyzer SA-4220) ve mikroskopik incelemeleri çalışmacı tarafından yapıldı. Kan tetkikleri için (Hemoglobin, Hematokrit, Beyaz küre sayısı, Beyaz küre yayma, CRP, Serum Cr, Total protein, Albumin, IgA, IgG, IgM, CD3, CD4, CD8 T hücre (Yardımcı T hücre), CD8 T hücre (Baskılayıcı T hücre), CD4/CD8, A vitamini, β -karoten uygun tüplere kan ve serum uygun şekilde alınarak A vitamini ve β -karoten dışındakiler aynı gün çalışıldı. Hemoglobin, hematokrit, beyaz küre

emesi Counter-Maxm aleti ile sayıldı. Biyokimyasal parametreler, CRP, IgM Hitachi 911 otomatik analizör ile türbidometrik ve kolorimetrik yöntemlerle, IgG nefelometrik yöntemle ölçüldü. A vitamini ve β -karoten için kanıktan hemen sonra ışıkla temasını kesmek amacı ile karbon kağıdına sarıldı. Numuneler ayrılarak -60° C'da saklandı. A Vitamini ve β -karoten düzeyi Gazi Üniversitesi Metabolizma Bilim Dalı Laboratuvarında spektrofotometrik Neeldson yöntemiyle ölçüldü (85). Bu işlemde prensip: A vitamini ve β -karotenin organik solvent ile ekstrakte edildikten sonra triflor asetik asit (TFAA) ile reaksiyona girerek mavi renkli bir ürün oluşturması esasına dayanmaktadır. A vitamini ve β -karoten tayinindeki bütün işlemler ışıktan korunarak yapıldı. Bu yöntem gereğince: 1 ml serum 2 ml %95'lik etanol ile karıştırılıp ardından 3 ml petro eter eklenip, karıştırılır. 2500g'de 10 dakika santrifüj edilir. Üstteki petrol eteri kısmından 2 ml alınır ve petrol eteri körüne karşı 450 nm dalga boyunda okunur. Daha sonra bütün tüpçikleri N_2 gazı altında uçurulur ve 0.1 ml kloroform eklenerek çalkalanır. 1 ml TFAA reaktifi (TFAA/Kloroform 2/1 v/v) kör ve numune tüplerine eklenerek spektrofotometrede 30 saniye içinde 620nm dalga boyunda okunur. β -karoten standartları kloroform içinde 0.5, 1, 2, 3 ve 4 μ g/ml'lik konsantrasyonlarda hazırlanarak 450 nm dalga boyunda okunurlar ve çizilen standart eğriden örneklerdeki β -karoten miktarı hesaplanır (84).

A vitamini standartları 4, 8, 12 ve 16 μ g/ml'lik konsantrasyonlarda kloroform içinde hazırlanır. Bu standartların üzerine numuneler gibi 1 ml TFAA reaktif eklenerek 2 ml içinde 620 nm dalga boyunda okunurlar. Bu standartlar yardımıyla hazırlanan standart eğriden örneklerdeki A vitamini miktarları değerlendirilir.

Çalışmamızda kontrol olarak aynı laboratuvarın normal değerleri alındı. Buna göre A vitamini alt ve üst sınırları 30-65 μ g/dl, β -karoten için 60-200 μ g/dl kabul edildi.

Çocuklara uygun antibiyotik tedavisi (bir önceki enfeksiyonda kullanılandan farklı, üriner sistem enfeksiyonlarında etkili, geniş spektrumlu) verildi. Tedaviyi destekleyen ve rekürrens riskini azaltan önerilerde bulunuldu.

Çocukların 3. günü tüm olgularda semptom ve bulgular değerlendirildi. Püri ve bakteriyüri için idrar incelemesi yapıldı. İdrar bulgularında düzelme gözlenen olgularda antibiyotik tedavisi 10 güne tamamlandı. Antibiyotik tedavisinin 3. günü

ılan idrar incelemesinde bulgularda düzelme yok ise antibiyotik tedavisi biyograma uygun bir başka antibiyotik ile değiştirilerek 10 güne tamamlandı. İdrar analizi, idrar kültürü yapıldı. Bu idrar kültüründe üriner enfeksiyonu devam eden (idrar kültüründe üreme olan) olgularda antibiyograma uygun bir başka antibiyotik ile devam edildi. İdrar kültüründe $\leq 10^5$ bakteri üremesi olan bu olgularda 10 günlük tedaviden 2 gün sonra, kültür tekrarı ile üriner enfeksiyon durumu belirlendi. Tüm olgular enfeksiyon eradike edildikten sonra Tmp-Smx (3mg/kg) veya Ntf (1-2 mg/kg) ile profilaksi tedavisi aldılar.

Olguların 1., 2. ve 3. aydaki takibinde idrar tetkiki ve idrar kültürü, 1. ve 3. ayda ise tetkikleri (Hemoglobin, Hematokrit, Beyaz küre sayısı, Periferik yayma, CRP, Serum Cr, Total protein, Albumin, IgA, IgG, IgM, CD3, CD4 T hücre, CD4/CD8, A vitamini, β -karoten düzeyleri) tekrarlandı. Olgular takipleri sırasında A vitamini eksiklikasyonu yönünden irdelendi. Olgular 3 aylık izlemleri süresince en az 7 kez kontrol edildi. Bu süre içinde, İYE'ü tekrarlayan olgular her enfeksiyonda 3 kez daha kontrol edilerek muayene ve idrar incelemeleri yapıldı.

A vitamini ve plasebo grubun kendi içindeki değişimleri paired-t testi (iki eş gruptaki farkın önemlilik testi), A vitamini alan ve almıyan grupların karşılaştırılması ise student t testi (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi) ile SPSS bilgisayar programı ile analiz edildi. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de t testi kullanıldı. $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler arasındaki ve zaman içindeki değişimin korelasyonu Biomedical data processing (BDP) bilgisayar programı ile corpair correlation matrix ile değerlendirildi. Olguların sayısı nedeniyle bu yöntemler tercih edildi. Değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 21 olgu alındı. On olgu A vitamini verilerek, 11 olgu A vitamini verilmeden izlendi. A vitamini alan olguların 7' si kız, 3' ü erkek, yaşları 5.1 ± 0.98 (median yaş 6.8) yıl; A vitamini almayanların 8' i kız, 3' ü erkek, yaşları 7 ± 1.18 (median yaş 8.5) yıl idi. Her iki grupta yaş ve cinsiyet yönünden farklılık yoktu ($p > 0.05$). Her iki grupta da üçer olgu komplike İYE özelliği taşıyordu.

Hastaların çalışmaya alınmadan önceki izlem süreleri A vitamini alan grupta 11.1 ± 4.9 ay; plasebo grubunda 14.2 ± 5.1 ay idi (Tablo 6, 7).

Çalışmanın başında saptanan İYE tekrarlama sayıları A vitamini grubunda (14.5 ± 3) plasebo grubuna göre (5.9 ± 1.2) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Son 6 ayda geçirdikleri enfeksiyon sayısı da sırası ile 3.6 ± 0.6 ve 2.6 ± 0.4 idi. Serum kreatininin (Scr) değerleri, A vitamini alan grupta 1.0 ve 1.9 mg/dl olan iki hastanın dışında normal sınırlarda idi ve her iki grup ortalamaları (0.8 ± 0.1 ve 0.7 ± 0.04 mg/dl) arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da 1. ve 3. ay izlemlerinde Scr ortalama değerleri azalma gösteriyordu (A vitamini ve plasebo grubunun 1. ay Scr 0.7 ± 0.06 ve 0.64 ± 0.04 mg/dl, 3. ay 0.57 ± 0.08 ve 0.59 ± 0.03 mg/dl idi.) (Tablo 6, 7) Her 1.0 mg/dl olan olgunun Scr'i çalışma sırasında normal sınırlarda seyretti.

A vitamini grubunda, bilateral üreterovezikal darlık nedeniyle opere edilen ve hidronefrozu devam eden bir olgu, atnalı böbrek ve DTPA'da fonksiyonel stazı olan bir olgu ve meningomyelosel, nörojenik mesane, bilateral grade 5 VUR ve hidronefroz nedeniyle nefrostomisi olan bir olgu komplike idrar yolu enfeksiyonu olarak izlendi. Plasebo grubunda ise, meningomyelosel, nörojenik mesane saptananemiz intermittant kataterizasyon ile izlenen bir olgu, ektopik böbrek ve sağda skar saptanan bir olgu ve de üreterovezikal darlık-bilateral hidroüreter ve grade 3-4 hidronefrozu saptanan bir olgu bulunmaktaydı.

Tablo 6: A vitamini alan grubun genel özellikleri ve laboratuvar değerleri

Adı Soyadı	Cins	Yaş (yıl)	Takip sü- resi (ay)	Kaçınıcı enf.	Son 6 ayda enf. sayısı	Kan Grubu	SCr 0	SCr 1	SCr 3	BK 0	BK 1	BK 3	C
Z.D.	K	1	7	7	6	A	1	0.53	0.5	14900	9900	9100	
D.T.	K	8.5	20	27	3	A	0.72	0.64	0.7	7400	6600	8700	
S.T.	K	9	45	21	3	A	0.71	0.69	0.7	11400	9600	8000	
S.T.	K	8.5	7	5	3	A	0.74	0.8		12500	7000		1
M.P.	E	3.5	12	6	2	A	0.63	0.7		12300	10800		0
A.S.	K	7	44	15	3	AB	0.59	0.6		11000	7700		0
G.E.	K	6.8	1	20	3	A	0.8	0.71		6600	5700		
S.A.	E	1.8	20	5	2	B	0.46	0.5	0.58	14600	13500	12200	7
E.Ç.	E	1.8	20	9	3	A	0.48			8700	9400		
A.A.	K	4	35	30	8	AB	1.9	1.2		17700	11600		1
Ort.		5.1±1	21.1±4.9	14.5±3	3.6±0.6		0.8±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1	11710	9180	9500	4

0: çalışmanın başlangıcı, 1 : 1. ay, 3: 3. ay değerleri, enf: enfeksiyon

Tablo 7: Plasebo alan grubun genel özellikleri ve laboratuvar değerleri

Adı Soyadı	Cins	Yaş (yıl)	Takip süresi (ay)	Kaçıncı enf.	Son 6 ayda enf. sayısı	Kan Grubu	SCr 0	SCr 1	SCr 3	BK 0	BK 1	BK 3	CRP 0	CRP 1	CRP 3
Ş.T.	K	1	8	4	2	B	0.83	0.4	0.5	3400	3100	2500	0.6	0.14	0.33
H.Y.	K	10.5	2	5	2	O	0.93	0.67	0.7	7300	7300	9300	1.02	0.5	0.4
A.Ş.	K	11	2	5	3	A	0.58	0.65	0.6	9500	11700	9000	0.24	0.29	0.16
B.G.	K	6.5	39	8	2	O	0.63	0.57	0.6	10900	6000	7000	0.19	0.15	0.26
M.O	K	9.8	2	3	2	AB	0.62	0.6		8400	6800		0.25	0.38	
Ş.Y.	K	9.4	2	3	2	B	0.66	0.8		7000	8000		0.35	0.17	
S.O.	K	10.5	49	17	3	O	0.85	0.71		8700	4500		0.14	0.39	
G.A.	K	7	29	4	2	B	0.65	0.64		5500	6100		0.5	0.64	
U.G.	E	1.8	6	6	6	A	0.96	0.8	0.59	10200	8900	9000	0.3	0.29	0.2
Ö.P.	E	8.5	16	5	2	A	0.61	0.74		7700	17600		0.9	0.23	
S.Ç.	E	1	1	5	3	A	0.45	0.46		12000	9600		0.84	0.4	
Ort.		7±1.2	14.2±5.1	5.9±1.2	2.6±0.4		0.7±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	8236	8145	7360	0.5±0.1	0.3±0.1	0.27±0.1

0: çalışmanın başlangıcı, 1 : 1. ay, 3: 3. ay değerleri, enf: enfeksiyon

Her iki grupta da olguların beslenmesinde A vitamini içeren besinlerin ağırlığı (havuç, karaciğer, balık, balık yağı, tereyağ, yumurta sarısı, domates, kayısı, kırmızı biber) aşırı miktarda değildi ve beslenme durumları enfeksiyon dönemlerindeki iştahsızlık dışında normaldi. A vitamini alan ve almıyan gruptan birer olgu düzensiz polivitamin (A vitamini kapsayan) alıyordu (A vitamini grubunda 1. olgu ZD ve plasebo grubunda 1. olgu ŞT).

Hipertansiyon hiçbir olguda saptanmadı.

Gelişme geriliği (3. persentilin altı) A vitamini grubundan bir olguda vardı (2. olgu DT). Diğer olgular 10-90 persentil arasında idi.

A vitamini grubundan 3, plasebo grubundan 2 olguda hemoglobin anemi sınırının (11 mg/dl) altında idi. Bu olgulara demir eksikliği tanısı konularak, tedavi verildi.

A vitamini verilen hasta grubunda çalışmanın başlangıcında 6 olguda, plasebo grubunda 2 olguda ateş semptomu vardı. Diğer spesifik ve nonspesifik semptomlar yönünden her iki grupta farklılık yoktu.

Beyaz küre (BK) sayıları çalışmanın başlangıcında, A vitaminin alan grupta anlamlı olarak yüksekti (11710 ± 1104.17 ve 8236.36 ± 741.77). Çalışmanın devamında elde edilen değerler arasında ise farklılık yoktu ve 0 gün ile 1. ay beyaz küre sayısı arasında A vitamini grubunda anlamlı azalma saptandı. CRP düzeyleri de yine A vitamini alan grupta 0. günde (4.2 ± 2 mg/dl), plasebo grubuna göre (0.48 ± 0.1 mg/dl) anlamlı derecede yüksekti (Tablo 6, 7).

İmmunglobulinler (IgG, IgA, IgM) her iki grupta da, çalışmanın tüm dönemlerinde anlamlı bir farklılık göstermedi. Total protein, albumin, AST, ALT, GGT, AP, Kolesterol, trigliserid değerleri çalışmanın tüm basamaklarında normal sınırlar içerisinde idi.

Olgulara verilen on günlük antibiyotik tedavisinden 2 gün sonra alınan idrar kültürlerinde A vitamini alan gruptan 1, Plasebo grubundan 6 olguda 10^5 koloni bakteri üremesi devam ediyordu. Bu 7 olguya 2. kür antibiyograma uygun farklı antibiyotik tedavisi uygulanmasından sonra tüm idrar kültürleri steril idi (Tablo 8).

Tablo 8: A vitamini veya Plasebo alan grupların enfeksiyon ve aldıkları profilaksi durumu.

A Vitamini Grubu							Plasebo Grubu						
Olgular	Enf 0. gün	Enf 10.gün	Enf. 1. ay	Enf. 2. ay	Enf. 3. ay	Profilaksi	Olgular	Enf 0. gün	Enf 10.gün	Enf. 1. ay	Enf. 2. ay	Enf. 3. ay	Profilaksi
Z.D.	+ E.Coli	-	-	-	-	Tmp-Smx	Ş.T.	+ E.Coli	-	-	-	-	Tmp-Smx
D.T.	+ E.Coli	-	-	-	-	Ntf	H.Y.	+ E.Coli	+ E.Coli	-	-	-	Ntf
S.T.	+ E.Coli	-	-	-	+ E.Coli	Tmp-Smx	A.Ş.	+ E.Coli	-	+ E.Coli	-	-	Ntf
S.T.	+ E.Coli	-	-	-		Ntf	B.G.	+ E.Coli	-	-	-	-	Tmp-Smx
M.P.	+ Proteus	-	-	-		Tmp-Smx	M.O	+ Proteus	+ E.Coli	-	-		Tmp-Smx
A.S.	+ E.Coli	-	-	-		Tmp-Smx+Ntf	Ş.Y.	+ E.Coli	+ E.Coli	-	-		Ntf
G.E.	+ E.Coli	-	-			Tmp-Smx	S.O.	+ E.Coli	-	-			Tmp-Smx
S.A.	+ E.Coli	-	+ E.Coli	-	-	Tmp-Smx	G.A.	+ E.Coli	+ E.Coli	-			Ntf
E.Ç.	+ Proteus	-	-			Tmp-Smx	U.G.	+ Proteus	+Enterokok ve Proteus	-	-	-	Tmp-Smx
A.A.	+ Entero- bakter	+ Pseudo- monas	+ Pseudo- monas			Tmp-Smx	Ö.P.	+ Proteus	+ E.Coli	-	-		Ntf
							S.Ç.	+ Provi- ducia	-	-			Tmp-Smx

Enf: enfeksiyon, + : 10^5 bakteri üremesi, - : Steril, Tmp-Smx : Trimetoprim-Sulfometaksazol, Ntf: Nitrofurantoin.

Birinci ay takiplerinde alınan idrar kültürlerinde, A vitamini alan gruptan 2, Plasebo grubundan 1 olguda 10^5 koloni bakteri üremesi devam ediyordu. Üçüncü ay takiplerinde alınan idrar kültürlerinde A vitamini alan gruptan 4 olgudan birinde 10^5 koloni bakteri üremesi saptanırken, Plasebo grubundan 5 olgunun tümünde idrar kültürleri steril idi (Tablo 8).

A vitamini ve β -karoten düzeyleri

A vitamini ve β -karoten düzeyleri her iki grupta da çalışmanın başlangıcında (0. gün) ve 1 ay sonra ölçüldü. Üçüncü ayda A vitamini alan grupta 4, plasebo alan grupta 5 hastada bakılabildi (Diğer hastaların değerlendirilmesi süre dolmadığı için Eylül 1996'da yapılacaktır) (Tablo 9).

A vitamini alan olgular ile plasebo grubunun 0. günde alınan serum A vitamini düzeyleri (38.54 ± 4.08 ve 39.96 ± 5.09 $\mu\text{g/dl}$) arasında ve β -karoten düzeyleri (130.16 ± 22.35 ve 115.14 ± 14.38 $\mu\text{g/dl}$) arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10). A vitamini grubundan 3, plasebo grubundan 4, toplam 7 olgunun A vitamin düzeyleri normal değerlerin ($30-65$ $\mu\text{g/dl}$) biraz altında saptanmıştır. Aynı şekilde A vitamini grubundan 2, plasebo grubundan 1 olgunun β -karoten düzeyleri normal değerlerin ($60-200$ $\mu\text{g/dl}$) altında saptanmıştır. Takip eden aylarda hiçbir olgunun A vitamin ve β -karoten düzeyleri normal sınırların altında tesbit edilmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9: A vitamini veya Plasebo alan grupların A vitamini ve β -karoten düzeyleri

A Vitamini Grubu							Plasebo Grubu						
Olgular	β -k 0	β -k 1	β -k 3	Avit 0	Avit 1	Avit 3	Olgular	β -k 0	β -k 1	β -k 3	Avit 0	Avit 1	Avit 3
Z.D.	143.6	144.6	126.2	53.3	56.3	81.7	Ş.T.	89.2	99.5	232.9	22.1	31.8	82.6
D.T.	203.1	175.4	222.6	40.4	34	63.6	H.Y.	119	112.8	121	39.7	32.6	41.1
S.T.	105.6	199.5	305.7	36	51	63.9	A.Ş.	95.4	167.7	162.1	44.5	55.6	62.2
S.T.	54.3	153.9		21.9	51.4		B.G.	147.7	125.1	292.4	28.1	29.5	64.7
M.P.	95.4	82.1		29.2	57.4		M.O	125.1	149.8		29.1	59.7	
A.S.	140.5	206.2		38.8	77.7		Ş.Y.	97.4	151.8		39.6	63.6	
G.E.	128.3	202.6		48.17	69.1		S.O.	231.8	282.1		84.3	119.9	
S.A.	91.3	94.3	181.6	24.3	28.6	64.54	G.A.	51.3	80.5		27.39	31.6	
E.Ç.	53.3	108.7		31.2	65.63		U.G.	81	113.8	180.5	46.5	45.8	47.5
A.A.	286.3	288.2		62.2	65.4		Ö.P.	140.5	154.9		45.7	54.16	
							S.Ç.	88.23	92.5		32.6	36.4	

0: çalışmanın başlangıcı, 1 : 1. ay, 3: 3. ay değerleri, A vit: A vitamini ($\mu\text{g}/\text{dl}$), β -k: β -karoten ($\mu\text{g}/\text{dl}$).

Birinci ayda A vitamininin alan grup ile Plasebo grubunun serum A vitamini düzeyi (55.65 ± 4.83 ve 50.96 ± 7.86 $\mu\text{g/dl}$), β -karoten düzeyi (165.55 ± 19.76 ve 139.13 ± 16.65 $\mu\text{g/dl}$), üçüncü ay takiplerinde A vitamininin alan grup ile plasebo grubunun serum A vitamini düzeyi (68.43 ± 4.42 ve 59.62 ± 7.24 $\mu\text{g/dl}$), β -karoten düzeyi (209.03 ± 37.79 ve 197.78 ± 29.71 $\mu\text{g/dl}$) arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Avitamini ve plasebo alan grupların A vitamini ve β -karoten düzeylerinin karşılaştırılması.

0. Gün	A vitamini Grubu n=10	Plasebo Grubu n=11	p
A vitamini ($\mu\text{g/dl}$)	38.54 ± 4.08	39.96 ± 5.09	> 0.05
β -karoten ($\mu\text{g/dl}$)	130.16 ± 22.35	115.14 ± 14.38	> 0.05
1. Ay	A vitamini Grubu n=10	Plasebo Grubu n=11	p
A vitamini ($\mu\text{g/dl}$)	55.65 ± 4.83	50.96 ± 7.86	> 0.05
β -karoten ($\mu\text{g/dl}$)	165.55 ± 19.76	139.13 ± 16.65	> 0.05
3. Ay	A vitamini Grubu n=4	Plasebo Grubu n=5	p
A vitamini ($\mu\text{g/dl}$)	68.43 ± 4.42	59.62 ± 7.24	> 0.05
β -karoten ($\mu\text{g/dl}$)	209.03 ± 37.79	197.78 ± 29.71	> 0.05

vitamini grubunda 0. gün ile 1. ay, 0. gün ile 3. ay, 1. ay ile 3. ayda A vitamini düzeyleri, 0. gün ile 1. ay β -karoten düzeyleri arasında anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 11). Plasebo grubunda 0. gün, 1. ay ve 3. ay A vitamini ve β -karoten düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r:0.74, 0.95$ ve 0.65) ve A vitamini grubunda 0. günde pozitif ($r:0.82$) 3. ayda negatif korelasyon ($r:-0.74$) gözlemlendi.

Tablo 11: Avitamini grubunun 0. gün ve 1. ay ile 0. gün ve 3. ay A vitamini ve β -karoten düzeylerinin değerlerinin karşılaştırılması.

	n=10 (0. gün)	n=10 (1. ay)	p (0-1.ay)	n=4 (3.ay)	p (0-3.ay)	p (1-3.ay)
vitamini (g/dl)	38.5 $\pm$ 4.08	55.6 $\pm$ 4.8	< 0.05	68.4 $\pm$ 4.4	< 0.05	< 0.05
karoten (g/dl)	130.2 $\pm$ 22.3	165.5 $\pm$ 19.8	< 0.05	209 $\pm$ 37.8	> 0.05	> 0.05

Plasebo grubunda A vitamin düzeyinde 0. gün ile 1. ay ve β -karoten düzeylerinde 0. gün ile 1. ay, 0. gün ile 3. ay arasında anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$). Diğer parametrelerde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Plasebo grubunun 0. gün ve 1. ay ile 0. gün ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması.

	n=11 (0. gün)	n=11 (1. ay)	p (0-1.ay)	n=5 (3.ay)	p (0-3.ay)	p (1-3.ay)
A vitamini (μ g/dl)	40 $\pm$ 5.1	51 $\pm$ 7.9	< 0.05	59.6 $\pm$ 7.2	> 0.05	> 0.05
β -karoten (μ g/dl)	115.1 $\pm$ 14.4	139.1 $\pm$ 16.6	< 0.05	197.8 $\pm$ 29.7	< 0.05	> 0.05

A vitamini ve CD değerleri arasındaki ilişkinin araştırılması:

A vitamini alan olgular ile plasebo grubunun 0. günde alınan CD3 (%64.5±3.6 ve %68.3±5.8), CD4 (%35.6±3.5 ve %34.2±4.1), CD8 (%24.9±2.6 ve %24.2±2.7) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, CD4/CD8 oranı (1.6±0.3 ve 1.5±0.1) arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Bu oran birbirine çok yakın normal değerler olmasına karşın, A vitamini alacak olan grupta anlamlı olarak daha yüksek idi. Birinci ve 3. aydaki takip değerlerinde CD3, CD4 ve CD8 değerleri arasında farklılık saptanmamasına karşın, A vitamini alan grupta CD4 değerleri zaman içinde artmakta idi. Tüm yüzde değerleri mutlak sayı ile de benzer dağılım gösteriyordu (Tablo 13). CD4/CD8 oranı da A vitamini alan grupta artış göstermesine karşın, sadece 3. ayda plasebo grubundan (2.5±0.9 ve 1.3±0.2) istatistiksel olarak yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Avitamini ve plasebo alan grupların başlangıç (0. gün), 1. ay ve 3. ay CD değerlerinin karşılaştırılması.

0. Gün	A vitamini Grubu n=10	Plasebo Grubu n=11	p
CD3 %	64.5±3.6	68.3±5.8	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	7.4±0.7	5.8±0.6	> 0.05
CD4 %	35.6±3.5	34.2±4.1	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	2.7±0.5	2.1±0.3	> 0.05
CD8 %	24.9±2.6	24.2±2.7	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	1.8±0.2	1.5±0.2	> 0.05
CD4/CD8	1.6±0.3	1.5±0.1	< 0.05
1. Ay	A vitamini grubu n=10	Plasebo Grubu n=11	p
CD3 %	69.7±2.2	73.05±1.5	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	6.4±0.6	6±0.9	> 0.05
CD4 %	36.9±3.9	37.2±3.7	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	2.4±0.4	2.2±0.5	> 0.05
CD8 %	22.4±1.7	25.8±2.1	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	1.4±0.1	1.5±0.3	> 0.05
CD4/CD8	1.7±0.3	1.5±0.2	> 0.05
3. Ay	A vitamini grubu n=4	Plasebo Grubu n=5	p
CD3 %	70±3.5	67.04±1.5	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	6.6±0.6	5±0.9	> 0.05
CD4 %	43.3±3.5	37.6±1.3	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	2.9±0.5	1.9±0.3	> 0.05
CD8 %	21.8±4.04	28.2±1.9	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	1.4±0.2	1.4±0.2	> 0.05
CD4/CD8	2.5±0.9	1.3±0.2	< 0.05

A vitamini grubunun 0., 1. ve 3. ay CD3, CD4, CD8 % ve mutlak sayıları arasında, sadece CD3 mutlak değeri 0. ve 1. ay değişimi dışında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. CD4/CD8 oranı 0. aydan 1. aya ve 1. aydan 3. aya anlamlı artış gösterdi (Tablo 14)

Tablo 14: Avitamini alan grubun CD değerleri karşılaştırılması.

	n=10 (0. gün)	n=10 (1. ay)	p (0-1.ay)	n=4 (3.ay)	p (0-3.ay)	p (1-3.ay)
CD3 %	64.5±3.6	69.7±2.2	> 0.05	70±3.5	> 0.05	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	7.4±0.7	6.4±0.6	< 0.05	6.6±0.6	> 0.05	> 0.05
CD4 %	35.6±3.5	36.9±3.9	> 0.05	43.3±3.5	> 0.05	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	2.7±0.5	2.4±0.4	> 0.05	2.9±0.5	> 0.05	> 0.05
CD8 %	24.9±2.6	22.4±1.7	> 0.05	21.8±4.04	> 0.05	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	1.8±0.2	1.4±0.1	> 0.05	1.4±0.2	> 0.05	> 0.05
CD4/CD8	1.6±0.3	1.7±0.3	> 0.05	2.5±0.9	< 0.05	< 0.05

Plasebo grubunun 0., 1. ve 3. ay CD3, CD4, CD8 % ve mutlak sayıları ile CD4 /CD8 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Plasebo alan grubun CD değerleri karşılaştırılması.

	n=11 (0. gün)	n=11 (1. ay)	p (0-1.ay)	n=5 (3.ay)	p (0-3.ay)	p (1-3.ay)
CD3 %	68.3±5.8	73.05±1.5	> 0.05	67.04±1.5	> 0.05	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	5.8±0.6	6±0.9	> 0.05	5±0.9	> 0.05	> 0.05
CD4 %	34.2±4.1	37.2±3.7	> 0.05	37.6±1.3	> 0.05	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	2.1±0.3	2.2±0.5	> 0.05	1.9±0.3	> 0.05	> 0.05
CD8 %	24.2±2.7	25.8±2.1	> 0.05	28.2±1.9	> 0.05	> 0.05
Mutlak sayı (x10 ³ h/ml)	1.5±0.2	1.5±0.3	> 0.05	1.4±0.2	> 0.05	> 0.05
CD4/CD8	1.5±0.1	1.5±0.2	> 0.05	1.3±0.2	> 0.05	> 0.05

A vitamini alan grupta, β -karoten düzeyinin 0. aydan 1. aya artışı ile CD4 ve CD4/CD8 oranının değişimi korelasyon göstermekte idi (r : 0.78 ve 0.69). Ayrıca β -karoten düzeyinin 1. aydan 3. aya artışı ile CD4 ve CD8 değerlerinin aynı sürelerdeki değişimi ters korelasyon göstermekte idi (r :-0.74 ve -0.87). Aynı şekilde A vitamini düzeyinin 0. aydan 3. aya ve 1. aydan 3. aya artışı ile CD4/CD8 oranının aynı süredeki değişimi korele idi (r :0.89 ve 0.68). Plasebo grubunda ise β -karoten düzeyinin 1. aydan 3. aya artışı ile CD4 ve CD4/CD8 oranının aynı sürelerdeki değişimi ters korelasyon göstermekte idi (r : -0.93 ve -0.72). A vitamini düzeyinin 1. aydan 3. aya artışı ile CD4 ve CD8 değerlerinin aynı sürelerdeki değişimi ters korelasyon göstermekte idi (r : -0.81 ve -0.86)

TARTIŞMA

Üriner enfeksiyonun tekrarlayan ataklarla seyretmesi böbrek dokusunda ilerleyici zedelenmenin ve ileride oluşacak böbrek yetmezliğinin bilinen en önemli nedenidir. Israrla tekrar eden bu atakların en iyi şekilde tedavi edilmesi ise İYE patogeneziye yönelik daha fazla bilgi edinilmesini gerektirir. Koruyucu ve/veya farmakolojik tedaviler ile patogeneziye gerek host-hasta ile ilgili faktörlerin düzenlenmesi; gerekse mikroorganizma ile ilgili özelliklere yönelik tüm yaklaşımlar anlaşılır. Bu gün için bunu tam olarak sağlayan bir tedavi protokolü yoktur.

Çalışmamızın amacı, İYE patogenezi ve tedavisinde bulunduğumuz kısır döngü içinde zincirin bir halkasına yönelmektir. İlk kez Block, A vitamini eksikliğinin İYE' nu ile ilişkisi olduğunu ileri sürmüş (85), 1975' de Brown ve ark, çocuklarda A vitamini eksikliğinde İYE sıklığının arttığını ve A vitamini verilmesi ile düzeldiğini bildirmişlerdir (25). Ancak bu konu üzerinde daha ileri çalışmalara rastlanmamıştır. A vitamini eksikliği ile enfeksiyonların (özellikle solunum yolu, gastrointestinal, kızamık gibi) ve çocukluk çağı mortalitesinin ilişkisi ise birçok çalışmada açıkça gösterilmiştir. Son yıllarda, uluslararası sağlık örgütleri risk altındaki ülkelerde çocuklara belirli aralarla rutin A vitamini verilmesini önermektedir (55).

Çalışmamızda özellikle tekrarlayan İYE atakları olan hastalar seçilmiştir. Bilinen tüm yaklaşımların uygulanmaya çalışıldığı bu hastaların geçirdiği İYE atak sayısı ortalama 14.5 ± 3 kez gibi yüksek değerlerde, son 6 ayda geçirdikleri İYE sayısı ise ortalama 3.6 ± 0.6 düzeyinde idi. Aradığımız parametrelerin böyle bir hasta grubunda daha belirgin olarak ortaya çıkacağı düşünülmüştür. Ayrıca A vitamini verilen ve verilmeyen gruplarda, üriner sistem bütünlüğünün kaybolduğu komplike İYE olan hastalar alt grup olarak alınmıştır.

Öncelikli parametre olarak A vitamini düzeyleri araştırılmıştır. A vitamini ölçülen laboratuvarın normal değeri 30-65 µg/dl olarak, Türkiye'de bir başka çalışmada kontrol grubu değeri 54.6±26.4 µg/dl olarak verilmiştir (86). Normal değerlerin bu denli geniş sınırlarda olması tartışmamızı ve yorum yapmamızı güçleştirmektedir. Normal sınır olarak 65 µg/dl alındığında, çalışmamızdaki 21 hastanın 20' sinde A vitamini düzeyi bu değerin altındadır (Plasebo grubundan S.O. dışında). 30 µg/dl normalin alt sınırı olarak alındığında çalışma başlangıcında yine 21 hastamızdan 7'sinde düşük değerler elde edilmiştir. İstatistiksel olarak incelendiğinde ise: A vitamini verilecek grupta çalışma başlangıcında ortalama 38.5±4, plasebo grubunda 39.9±5 µg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerleri, düşük değerler olarak kabul etmemiz mümkündür. Literatürde başka benzer çalışma olmadığından, bulgularımızı ülkemizde Dokuz Eylül Üniversitesinden 1996 yılında yapılan tez çalışmasının bulguları ile karşılaştırmak istiyoruz (86). Bu çalışmada 114 İYE tanısı alan hastanın bizimle aynı yöntemle bakılan A vitamini düzeyleri (47.9±18.3 µg/dl) ile 61 sağlıklı kontrolün düzeyleri (54.6±26.4 µg/dl) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bizim ortalama değerlerimiz, bu çalışmadaki hasta değerlerinin de altındadır. Bizim hasta sayımızın az olması ve olgularımızın daha sık enfeksiyon atağı geçirmiş olmaları bu durumu etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda dikkati çeken bir durum ise A vitamini ve β-karoten düzeylerinin hem A vitamini hem de plasebo grubunda çalışma sürecinde giderek yükselmesi idi. Ailelerden çalışma için izin alınması sırasında A vitamini ve daha önce yapılan çalışmalar hakkında ayrıntılı bilgi verilerek, bu çalışmada A vitamininin enfeksiyonu önlemedeki etkisine bakıldığı belirtilmişti. Ayrıca formun doldurulması sırasında da A vitamin içeren besinlerin adları belirtilerek aşırı miktarda tüketip tüketmediğinin sorgulanması sırasında aileler bilgilendirilmişti. Bu bilgilendirme sonrasında ailelerin A vitamin içeren gıdaları daha fazla tükettiklerini düşünüyoruz. Her iki grupta da özellikle plasebo grubunda, β-karoten düzeylerinin sürekli olarak artması ve 3. ayda bile β-karoten düzeylerinin yüksek saptanması bu durumun beslenmeye bağlı olduğunu düşündürmektedir. A vitamini ve β-karoten düzeylerini 10. gün ölçse idik, belki her iki grupta da farklı bulabilecektik. Tedavinin 10. günündeki bu farklı

durum enfeksiyon yanıtını etkilemiş olabilir. Birinci ve 3. aylarda enfeksiyon durumunun ve A vitamini ve β -karoten düzeylerinin farklı olmaması beslenme faktörünün araya girerek sonucu etkilediğini düşündürmektedir. Ancak bu bir varsayımdır.

Bu verilerle biz, çalışmanın başlangıcındaki A vitamini düzeylerini, düşük olmasa bile azalmış değerler olarak kabul etmekteyiz. Bilinen nutrisyonel faktörlerin dışında, enfeksiyonlar sırasında da A vitamini düzeyinin azaldığı ve enfeksiyon düzeldikten sonra yükseldiği gösterilmiştir (4, 5, 25-30, 87). Enfeksiyonda karaciğerdeki retinol depolarının mobilizasyonu yavaşlamakta, hedef dokular tarafından A vitamini kullanımı hızlanmakta, ayrıca A vitamininin idrarla kaybı da artmaktadır (4, 5, 36). Klinik çalışmalarda, herhangi bir zaman kesitinde bu faktörlerin araştırılması ise kolay değildir. Biz olgularımızda takiplerindeki değerleri yorumlarken A vitamini alımının yanı sıra, enfeksiyonlarının da kontrol altında olmasının A vitamini düzeyini yükselttiği düşüncesindeyiz. (Tüm örnekler laboratuarda aynı zamanda çalışılmıştır.)

Çalışmamızda bakılan ikinci parametre β -karoten düzeyidir. Normal değerleri, çalışılan laboratuarda 60-200 $\mu\text{g/dl}$ arasında kabul edilmiştir. Çalışmamızda β -karoten düzeylerinin A vitamini alacak grupta 2 hastada (ST ve EÇ), plasebo grubunda bir hastada (GA) düşük düzeylerde olduğu; bu olguların eşzamanlı A vitamini düzeylerinin de düşük olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 9). A vitamininin kronik eksikliklerinde β -karoten düzeyinin de düşük bulunacağı bilinmektedir (18). Diğer hastalarda ve bu hastaların da diğer zamanlardaki β -karoten düzeyleri giderek artan şekilde ve normal sınırlarda bulunmuştur.

β -karotenin tek başına, E.Coli enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkisi gösterilememesine karşın, E vitamin veya A vitamini ile birlikte, bu etkiyi gösterdiği deneysel olarak gösterilmiştir (88)

A vitamini alan grupta A vitamini düzeyinin artışı plasebo grubundan daha fazla iken, β -karoten düzeylerinin artışı her iki grupta da benzer idi. Bu durum A vitamini grubunda ilacın, plasebo grubunda da beslenme faktörünün etkin olduğunu göstermektedir. Ayrıca plasebo grubunda 0. gün, 1. ay ve 3. ay A vitamini ve β -karoten düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r:0.74, 0.95$ ve 0.65) ve sürekli birlikte

artış olması beslenme ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Oysa A vitamini grubunda ise sadece 0. günde pozitif korelasyon ($r:0.82$) gözlemlendi. Diğer zamanlarda A vitamini düzeyleri daha yüksek düzeylerde idi.

Çalışmamızda β -karotenin belirgin düşük bulunmaması, hastalarda belirgin A vitamini eksikliği olmaması ile paralel bir bulgudur.

Çalışmamızda irdediğimiz üçüncü parametre, A vitamini verilen ve verilmeyen hastalarda, enfeksiyonun seyri olmuştur (Tablo 8).

Çalışmanın başlangıcında A vitamini verilen gruptaki 10 hastadan komplike İYE olmayan 6 hastada İYE etkeni E.Coli, birinde Proteus; komplike olanlardan birinde etkeni E.Coli, diğer ikisinde Proteus ve Enterobakter'dir. Hastalara hassasiyet testine göre uygun antimikrobial tedavi yapıp kontrol kültürleri alındığında Enterobakter üreyen hasta dışında idrar steril bulunmuştur. Birinci aydaki kontrollerde de komplike İYE olan iki hastada E.Coli ve Pseudomonas üremiş, diğer hastalarda 1. ve 2. aydaki kontrollerde enfeksiyonun eradike edildiği görülmüştür. Bu grupta 3. ay kontrolü dört hastada yapılabilmiş ve komplike olmayan İYE olan bir hastada tekrar E.Coli üremesinin yanısıra, diğer 3 hastada kültürler steril bulunmuştur. Sonuçta bu gruptaki 10 hastadan 7 'sinde uygun profilaksi altında ve 3 ay içinde enfeksiyon tekrarlamamıştır. Bu grubun çalışmadan önceki takibinde enfeksiyon sayısı hasta başına 3.6 / 6 aydır.

Plasebo grubunun enfeksiyon yönünden değerlendirilmesinde ise 11 hastanın 8'i komplike olmayan İYE' dır ve çalışma başlangıcında enfeksiyon etkeni tüm hastalarda E.Coli' dir. Komplike İYE olan 2 hastada Proteus bir hastada Providencia spp. üretilmiştir. Bu gruptaki hastaların, ilk tedaviden sonraki kontrol kültürlerinde 3 hastanın 4'ünde tekrar E.Coli, 2 hastadan birinde Proteus diğerinde E.Coli üremiştir. Tekrarlanan uygun antibiyotik tedavisi ile birinci ayda 11 hastanın 10'unda ikinci ayda 8 hastanın tümünde üçüncü ayda 5 hastanın tümünde enfeksiyon eradike edilmiştir. Plasebo grubunda da çalışma öncesi dönemdeki takiplerinde tekrarlayan enfeksiyon sayısı 2.6 / 6 ay / hastadır. Sonuçta A vitamini verilmeyen grupta başlangıçtaki reenfeksiyonlar daha sık gözlenmiş, sonraki takiplerinde ise enfeksiyonsuz bir dönem izlenmiştir.

Bu bulgular ile, A vitamini verilen grupta, (ateş gibi semptomların, beyaz küre sayısının ve CRP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu da göz önünde tutulduğunda) başlangıçtaki tedaviye yanıtın daha iyi olduğu söylenebilir. 2-3 Aylık takiplerde her iki grupta da enfeksiyonun çoğunlukla eradike edilmiş olması, A vitamini verilerek veya beslenme ile A vitamin ve β -karoten düzeylerinin yükselmesi ile açıklanabilir.

Solunum sistemi, gastrointestinal sistem gibi üriner sistem epitel hücrelerini etkilediği bilinen A vitamininin, İYE'da bazı hümmoral, hücreyel veya yüzeyle ilgili immunolojik parametreleri veya mikrobiolojik özellikleri değıştirmesi beklenebilir. A vitamini epitelyal dokunun bütünlüğünün sağlanmasında gerekli olup, eksikliğinde solunum gastrointestinal ve genitoüriner sistem epitelinde keratinizasyon ve metaplazi oluştuğı bildirilmiştir (23). Bu keratinizasyon da mikroorganizmaların kolonizasyonuna zemin hazırlar (23). İYE' da özellikle mukozal immunité önemli yer tutar. İYE sırasında epitel hücreleri nötrofillerin bölgeye göçünde aktif rol oynarlar (2). Bakterinin epitele aderansı İYE patogeneğinde çok önemlidir. Üropatojenik E Coli'nin mukozaya aderansını takiben, mukozal sitokin yanıtı olarak epitel hücrelerinden IL-6 ve IL-8 salınır. IL-6 ateş ve akut faz yanıtını, IL-8' de nötrofil fonksiyonlarını etkiler (89). Özellikle enfeksiyonun erken döneminde, sitokine bağı yanıt önemli yer tutar. Epitelyal hücrelerin mukozal immun yanıtta daha aktif rol oynadıkları hala devam eden çalışmalarla gösterilmektedir (89). A vitamininin hangi basamakta ve nerede etkilediğı bilinmemekle birlikte özellikle epitelyal yüzeyin korunmasında etkin olduğu düşünölmektedir. Muhtemelen patojenlerin epitele invazyonu sırasındaki bariyer fonksiyonlarını etkileyerek ve epitel bütünlüğünü sağlayarak rol oynamaktadır. Deneysel A vitamini eksikliğinde ve İYE ile kaybedilen A vitamini eksik çocukların otopsisinde böbrek pelvisinde ve idrar yollarında keratinizasyon gösterilmiştir (5). Bu keratinizasyon enfeksiyonlara zemin oluşturabilir.

Çalışmamızda tekrarlayan İYE' lu hastalarda da çoğunlukla E.Coli etken olarak saptanmıştır. İlk enfeksiyonlarda beklenen bir durum olmasına karşın tekrarlayan enfeksiyonlarda diğér ajanların ön plana çıkması beklenirdi. E.Coli bilindiğı gibi aderansı güçlü fimbrialar ile üriner sistemden temizlenmesi güçlük gösteren bir

ajandır. Çalışmamızda E.Coli' nin sık görülmesi enfeksiyonun tekrarlamasının bir nedeni olabilir. A vitamini üroepitelyumun zedelenmesini düzelterek aderansı önlemiş olabilir veya A vitamini sekretuar IgA salgılanmasını arttırarak, mikroorganizmaların yüzeyel antijenlerini etkileyerek yardımcı etki yapmış olabilir (14, 90).

Epitel hücrelerinin enfeksiyona karşı erken dönemde oluşturduğu sitokin kaynaklı immun yanıtı arttırmış olabilir.

A vitamini, İYE' nun kontrolünde yüzeyel etkinin yanısıra sistemik immunolojik etki de sağlamış olabilir. Bu bağlamda İYE' da T ve B hücreleri ile ilgili immun fonksiyonların aktive olduğu bilinmektedir. (67, 80). Yüksek doz A vitamini verilen çocuklarda T lenfosit sayılarının arttığı gösterilmiştir (7).

Semba ve ark. A vitamini eksikliği olan, 3-6 yaş arasındaki 55 çocukda T-hücre alt gruplarını çalışmışlardır. Dolaşımdaki CD4 T hücresi ve CD4/CD8 oranında azalma, CD8, CD45RO T-hücrelerinde artış gösterilmiştir (6). Klinik ve subklinik A vitamini eksik olan çocuklara A vitamini verilmesi ile hem dolaşımdaki CD4 T hücre sayısı, CD4/CD8 oranı hem de CD8 ve CD45RO oranı 5 hafta sonra düzelmektedir (6).

Çalışmamızda, A vitamini alan olgular ile plasebo grubunun 0. günde alınan CD3, CD4, CD8 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, CD4/CD8 oranları (1.6 ± 0.3 ve 1.5 ± 0.1) arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Bu oran birbirine çok yakın normal değerler olmasına karşın, A vitamin alacak olan grupta anlamlı olarak daha yüksek idi. Her iki grubu rastgele ayırmamıza karşın, A vitamini alan grubun enfeksiyon aktivasyon kriterleri ve daha önce geçirdikleri enfeksiyon sayıları da farklı idi. CD4/CD8 oranının farklılığı da bununla ilgili olabilir. Birinci ve 3. aydaki takip değerlerinde CD3, CD4 ve CD8 değerleri arasında farklılık saptanmamasına karşın, A vitamini alan grupta CD4 değerleri zaman içinde artmakta idi (Tablo 14). Daha önceki çalışmalarda A vitamini eksikliği olan çocuklarda bu artış gösterilmesine karşın, A vitamini normal değerler arasında olanlarda bu durum bildirilmemiştir. Aynı şekilde çalışmamızda CD4/CD8 oranında A vitamini alan gruptaki artış, plasebo grubundan daha fazla idi (Tablo 13). A vitamini alan grupta, β -karoten düzeyinin 0. aydan 1. aya artışı ile CD4 ve CD4/CD8 oranının değişimi korelasyon göstermekte idi (r : 0.78 ve 0.69). Aynı şekilde A vitamini düzeyinin 0.

aydan 3. aya ve 1. aydan 3. aya artışı ile CD4/CD8 oranının aynı süredeki değişimi korele idi (r : 0.89 ve 0.68). Bütün bu bulgular A vitamininin T lenfosit farklılaşmasında rol oynadığını düşündürmektedir. T-hücre yanıtındaki bu değişiklikler, İYE' daki immun yanıtı katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda hiçbir olguda A vitamini toksisite belirtisi görülmedi. A vitamini akut toksisite belirtileri aşırı dozda alımdan sonra saatler veya 1-2 gün içinde ortaya çıkar. Francisco ve ark. Bangladeş'de aşılama programı sırasında birer ay ara ile 191 infanta, 3 kez 50000 IU doz A vitamini ve plasebo vermişler; takiplerinde A vit alanlardan 11 olguda (%11.5), plasebo grubundan 1 olguda (%1) fontanel kabarıklığı saptamışlardır. Fakat bu çalışmadaki olgulara çok küçük yaşta, ve tekrarlanan dozlarda 1.5, 2.5, 3.5 ayda uygulama yapılmıştı (91).

A vitamininin alımı ile toksisite bulguları gözlenebilirken, provitamin A biyolojik aktivitesini gösteren, daha çok sebze olmak üzere yiyeceklerde bulunan β -karoten genellikle non-toksiktir. Hiperkarotenemi nadiren β -karoten A vitaminine çeviren enzimin genetik eksikliği sonucu görülen bir durumdur (18). β -karoten çok yüksek miktarlarda alınsa bile idrarla atıldığı gösterilmemiştir. A vitamini biyolojik aktivitesini göstermesine karşın, β -karoten idrarla atılmadığı için, İYE' da düzeyinin azalmaması beklenen, ancak çalışılması gerekli bir konudur.

Sonuç olarak tekrarlayan İYE olan çocuklarda A vitamin eksikliği olsun olmasın 4-6 ay ara ile (Unicef ve WHO gibi sağlık örgütlerinin, malnutrisyonun ve enfeksiyonların sık görüldüğü toplumlarda rutin olarak önerdiği dozlarda) A vitamini verilmesinin, toksisite olmaksızın tedaviye yanıtı kolaylaştıran, immun yanıtı kuvvetlendiren, enfeksiyonun tekrarlamasını önleyen bir yaklaşım olacağını vurgulamak istiyoruz. Klinik çalışmalarda, A vitamininin birçok immunolojik-enfeksiyöz parametreye etkisi üriner sistem üzerinde kesin olarak gösterilemeyeceğinden, 2-3 aylık bu çalışma sürecini takiben, araştırma projesinin devamı olarak A vitamini ve β -karoten düzeylerinin takibini, enfeksiyonun seyrini izlemeyi planlamış bulunuyoruz.

SONUÇLAR

1-İYE'lu çocuklara A vitamini verilerek etkisi ve sonuçlarını değerlendiren çalışma daha önce yapılmadı.

2- Çalışmaya toplam 21 olgu alındı. On olgu A vitamini verilerek, 11 olgu A vitamini verilmeden izlendi. A vitamini alan olguların 7'si kız, 3'ü erkek, yaşları 5.1 ± 0.98 (median yaş 6.8) yıl; A vitamini almayanların 8'i kız, 3'ü erkek, yaşları 7 ± 1.18 (median yaş 8.5) yıl idi. Her iki grupta yaş ve cinsiyet yönünden farklılık yoktu ($p > 0.05$).

3-Çalışmanın başında saptanan İYE tekrarılama sayıları A vitamini grubunda (14.5 ± 3) plasebo grubuna göre (5.9 ± 1.2) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Son 6 ayda geçirdikleri enfeksiyon sayısı da sırası ile 3.6 ± 0.6 ve 2.6 ± 0.4 idi.

4- Serum kreatinin (Scr) değerlerinde her iki grup ortalamaları (0.8 ± 0.1 ve 0.7 ± 0.04 mg/dl) arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da 1. ve 3. ay izlemlerinde Scr ortalama değerleri azalma gösteriyordu.

5- Enfeksiyonun şiddetini gösteren semptom (ateş) ve bulgular (Beyaz küre sayısı ve CRP düzeyi) A vitamini alan grupta anlamlı olarak yüksek idi.

6-Olgulara verilen on günlük antibiyotik tedavisinden sonra A vitamini alan gruptan 1, plasebo grubundan 6 olgunun idrar kültürlerinde 10^5 koloni bakteri üremesi devam ediyordu. Birinci ay ve üçüncü ay idrar kültür takiplerinde ise 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

7-A vitamini ölçülen laboratuvarın normalin alt sınır değerleri olan $30 \mu\text{g/dl}$ alındığında, çalışma başlangıcında 21 hastamızdan 7'sinde düşük değerler elde edildi. İstatistiksel olarak incelendiğinde ise: A vitamini verilecek grupta çalışma başlangıcında ortalama 38.5 ± 4 , plasebo grubunda $39.9 \pm 5 \mu\text{g/dl}$ olarak bulundu. Bu değerleri, eksiklik olmasa da düşük değerler olarak kabul etmemiz mümkündür.

8-Çalışmamızda dikkati çeken bir durum A vitamini ve β -karoten düzeylerinin hem A vitamini hem de plasebo grubunda çalışma sürecinde giderek yükselmesi idi. A vitamini alan grupta A vitamini düzeyinin artışı plasebo grubundan daha fazla iken, β -karoten düzeylerinin artışı her iki grupta da benzer idi. Bu durum A vitamini grubunda ilacın, plasebo grubunda da beslenme faktörünün etkin olduğunu göstermektedir. 1. ve 3. aydaki enfeksiyon durumunun her iki grupta farklı olmaması buna bağlı olabilir.

9-A vitamini alan grupta CD4 değerleri zaman içinde artmakta idi. Aynı şekilde çalışmamızda CD4/CD8 oranında A vitamini alan gruptaki artış, plasebo grubundan daha fazla idi. Bu bulgular A vitamininin T lenfosit farklılaşmasında rol oynadığını düşündürmektedir. T-hücre yanıtındaki bu değişiklikler, İYE'daki immun yanıt katkıda bulunabilir.

10-Çalışmamızda hiçbir olguda A vitamini toksisite belirtisi görülmedi.

11-Tekrarlayan İYE olan çocuklarda A vitamin eksikliği olsun olmasın 4-6 ay ara ile A vitamini verilmesinin, toksisite olmaksızın tedaviye yanıtı kolaylaştıran, immun yanıtı kuvvetlendiren, belki de üroepitelyuma bakterinin adezyonunu azaltabilen, enfeksiyonun tekrarlamasını önleyen bir yaklaşım olabilir.

12-Çalışmanın immunolojik verilerinin (İdrar ve serum sitokinleri ve sekretuar IgA vb. gibi) daha ayrıntılı olarak çalışılması, A vitamininin üriner sistemdeki etkilerini aydınlatacak çalışmalar klinik değil, deneysel düzeyde planlanabilir.

13-Bu çalışma sürecini takiben, A vitamini ve β -karoten düzeylerinin uzun süreli takibi ve enfeksiyon seyrinin izlemesi öngörüldü.

ÖZET

Bu çalışmada tekrarlayan İYE'u olan çocuklarda serum A vitamini düzeyinin düşük olup olmadığını kontrol etmek, komplike ve non komplike tekrarlayan İYE'lu çocuklarda A vitamini vererek enfeksiyonun kontrolünde ve reenfeksiyonda etkisini karşılaştırmak ve A vitamininin bazı immunolojik parametrelere etkisini araştırmak amaçlandı.

Çalışmaya toplam 21 olgu alındı. On olgu A vitamini verilerek, 11 olgu A vitamini verilmeden izlendi. Her iki grupta yaş ve cinsiyet yönünden farklılık yoktu ($p>0.05$). Her iki grupta da üçer olgu komplike İYE özelliği taşıyordu.

Çalışmanın başında saptanan İYE tekrarlama sayıları A vitamini grubunda (14.5 ± 3) plasebo grubuna göre (5.9 ± 1.2) istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Serum kreatinin (Scr) değerleri, her iki grup ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da 1. ve 3. ay izlemlerinde Scr ortalama değerleri azalma gösteriyordu. Beyaz küre sayıları ve CRP düzeyleri çalışmanın başlangıcında, A vitamini alan grupta anlamlı olarak yüksekti. Çalışmanın devamında ise elde edilen değerler arasında farklılık yoktu.

Olgulara verilen on günlük antibiyotik tedavisinden 2 gün sonra alınan idrar kültürlerinde A vitamini alan gruptan 1, plasebo grubundan 6 olguda 10^5 koloni bakteri üremesi devam ediyordu. Birinci ay takiplerinde alınan idrar kültürlerinde A vitamini alan gruptan 2, Plasebo grubundan 1 olguda 10^5 koloni bakteri üremesi devam ediyordu. Üçüncü ay takiplerinde alınan idrar kültürlerinde A vitamini alan gruptan 4 olgudan birinde 10^5 koloni bakteri üremesi saptanırken, Plasebo grubundan 5 olgunun tümünde idrar kültürleri steril idi.

A vitamini alan olgular ile plasebo grubunun 0. günde alınan serum A vitamini düzeyleri (38.5 ± 4.1 ve 40 ± 5.1 $\mu\text{g/dl}$) arasında ve β -karoten düzeyleri (130.2 ± 22.3 ve 115.1 ± 14.4 $\mu\text{g/dl}$) arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Birinci ayda A vitaminin alan grup ile plasebo grubunun serum A vitamini düzeyi (55.6 ± 4.8 ve 51 ± 7.9 $\mu\text{g/dl}$), β -karoten düzeyi (165.5 ± 19.8 ve 139.1 ± 16.6 $\mu\text{g/dl}$), üçüncü ay takiplerinde A vitaminin alan grup ile plasebo grubunun serum A vitamini düzeyi (68.4 ± 4.4 ve 59.6 ± 7.2 $\mu\text{g/dl}$), β -karoten düzeyi (209 ± 37.8 ve 197.8 ± 29.7 $\mu\text{g/dl}$) arasında anlamlı farklılık bulunmamasına karşın değerler A vitamini alan grupta daha yüksek idi.

A vitamini alan olgular ile plasebo grubunun 0. günde alınan CD3, CD4, CD8 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. A vitamini grubunun 0., 1. ve 3. ay CD3, CD4, CD8 % ve mutlak sayıları arasında, sadece CD3 mutlak değeri 0. ve 1. ay değişimi dışında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. CD4/CD8 oranı 0. aydan 1. aya ve 1. aydan 3. aya anlamlı artış gösterdi. Plasebo grubunun 0., 1. ve 3. ay CD3, CD4, CD8 % ve mutlak sayıları ile CD4 /CD8 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda, A vitamini verilen grupta enfeksiyonun daha kolay kontrol altına alınabildiği gözlemlendi. A vitamininin enfeksiyon kontrolünde ve re-enfeksiyonda etkisini sonuçlarını değerlendirmek olgulara yeni bir tedavi yaklaşımı sağlayacağı düşünüldü. Bu çalışma sürecini takiben, araştırmanın devamı olarak olgu sayısının artırılmasını, 3. ve 6. ayda A vitamini ve β -karoten düzeylerinin kontrolünü, enfeksiyonun seyrini izlemeyi planlamış bulunuyoruz.

KAYNAKLAR

- 1-Verrier JK, Asscher AW: Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. In: Edelmann CM (ed). *Pediatric Kidney Disease* (2nd ed). Boston, Little Brown Company 1992; 1943-82.
- 2-Agace WW, Patarroya M, Svensson M, Carlemalm E, Svanborg C. *Escherichia coli* induces transuroepithelial neutrophil migration by an intercellular adhesion molecule-1-dependent mechanism. *Infect Immun* 1995; 63: 4054-62.
- 3-Green HN, Mellanby E. Vitamin A as an anti-infective agent. *Br Med J* 1928; 2: 691-6.
- 4-Semba RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19:489-99.
- 5-Keith P, West J, Gene R, Sommer AH. Vitamin A and infection: Public health implications. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:63-86.
- 6-Semba RD, Muhilal, Ward BJ. Abnormal T-cell subset proportions in vitamin A-deficient children. *Lancet* 1993; 341:5-8.
- 7-Coutsoudis A, Kiepiela P, Coovadia HM, Broughton M. Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 203-9.
- 8-Glasziou PP, Mackerras DEM. Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. *BMJ* 1993; 306: 366-70.
- 9-Ahmed F, Jones DB, Jackson AA. Effect of vitamin A deficiency in the immune response to epizootic diarrhoea of infant mice rotavirus infection in mice. *Br J Nutr* 1991; 65: 475-85.
- 10-Bowman TA, Goonewardene IM, Pasatiempo AMG, Ross AC, Taylor CE. Vitamin A deficiency decreases natural killer cell activity and interferon production in rats. *J Nutr* 1990; 120: 1264-73.

- 11-Büyükgebiz B, Özalp İ, Oran O. Investigation of vitamin A levels of children who had a history of recurrent diarrhoea and acute respiratory infections in Ankara. *J Trop Pediatr* 1990; 36: 251-5.
- 12-Sommer A, Tarwotjo I, Hussaini G, Susanto D. Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. *Lancet* 1983; 2: 585-8.
- 13-Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, Mosteller F. Vitamin A supplementation and child mortality: a meta-analysis. *JAMA* 1993; 264:898-903.
- 14-Karalliedde S, Dissanayake S, Wikramanayake TW. Salivary immunoglobulin A in vitamin A deficiency. *Ceylon Med J* 1979; 24: 21-1.
- 15-Semba RD, Muhilal, Scott AL. Depressed immune response to tetanus in children with vitamin A deficiency. *J Nutr* 1992; 122:101-7.
- 16-Stansfield SK, Pierre-Louis M, Lerebous G, Augustin A. Vitamin A supplementation and increased prevalence of childhood diarrhoea and acute respiratory infections. *Lancet* 1993; 342:578-82.
- 17-Blomhoff R, Green MH, Green JB, Berg T, Norum KR: Vitamin A metabolism: New perspectives on absorption, transport, and storage. *The American Physiological Society* 1991; 71: 952-82.
- 18-Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:183-202.
- 19-Morre DM. Intracellular actions of vitamin A. *International Review of Cytology* 1992; 135: 1-30.
- 20-Petkovich M, Brand NJ, Krust A, Chanbon P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* 1987; 330: 444-50.
- 21-De Luca LM: Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis and neoplasia. *FASEBJ* 1991; 5: 2924-33.
- 22-Sommer A: Xerophthalmia: Clinical classification and diagnosis. In: Sommer A, (ed) *Vitamin A deficiency and its consequences*. 3rd ed. WHO, Geneva. 1995; 8-13.
- 23-Friedrich W. Vitamin A and its provitamins. In: Friedrich W (ed). *Vitamins*. Berlin: Water de Gruyter. 1988; 63-140.

- 24-Kancha RK, Anasuya A. Contribution of vitamin A deficiency to calculogenic risk factors of urine: studies in children. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*. 1992; 47: 1-9.
- 25-Brown KH, Gaffar A, Alangur SM. Xerophthalmia, protein-calorie malnutrition and infections in children. *J Pediatr* 1975; 95:651-6.
- 26-Yurdakök K., Yalçın SS: Sosyal pediatri açısından A vitaminin önemi ve A vitamini eksikliği. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995; 6: 910-23.
- 27-Usha N, Sankaranarayanan A, Walia BNS, Ganguly NK: Assesment of preclinical vitamin A deficiency in children with persistent diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 13: 168-75.
- 28-Galan P, Samba C, Luzeau R, Amedee-Manesme O. Vitamin A deficiency in pre-school age Congolese children during malarial attacks. Part 2: Impact of parasitic disease on vitamin A status. *Int J Vitam Nutr Res*. 1990; 60: 224-8.
- 29-Stürchler D, Tanner M, Hanck A: A longitudinal study on relations of retinol with parasitic infections and the immun response in children of Kikwawila village, Tanzania. *Acta Trop*. 1987; 44: 213-27.
- 30-Sher R, Shulman G, Baily P, Politzer WM. Serum trace elements and vitamin A in leprosy subtypes. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34: 1918-24.
- 31-Shank RE, Coburn AF, Moore LV, Hoagland CL. The level of vitamin A and carotene in plasma of rheumatic subjects. *J Clin Invest* 1944; 23: 289-95.
- 32-Markowitz LE, Nzilambi N, Driskell WJ, et al: Vitamin A levels and mortality among hospitalized measles patients, Kinshasa, Zaire. *J Trop Pediatr*. 1989; 35: 109-12.
- 33-Frieden TR, Sowell AL, Henning KJ, Huff DL, Gunn RA. Vitamin A levels and severity of measles: New york Cty. *Am J Dis Child*. 1992, 146: 182-6.
- 34-Arrieta AC, Zaleska M, Stutman HR, Marks MI. Vitamin A levels in children with measles in Long Beach, California. *J Pediatr*. 1992; 121: 75-8.
- 35-Semba RD, Graham NMH, Caiaffa WT, Margolick JB, Clemen L, Vlahov D. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type I infection. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 2149-54.

- 36-Stephensen C, Alvarez JO, Hardmeier R, Kohatsu J, Duke P. Vitamin A is excreted at high levels in the urine of ICU patients with pneumonia and sepsis. *FASEB J* 1993; 7: A511.
- 37-Mejia LA, Chew F: Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone and in combination with iron. *Am J Clin Nutr*. 1988; 48(3): 595-600.
- 38-Blegvad O. Xerophthalmia, keratomalacia and xerosis conjunctivae. *Am J Ophthalmol*. 1924; 7: 89-117.
- 39-Milton RC, Reddy V, Naidu AN. Mild vitamin A deficiency and childhood morbidity-an Indian experience. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46: 827-9.
- 40-Bloem MW, Wedel M, Egger RJ. Mild vitamin A deficiency and risk of respiratory tract disease and diarrhea in preschool and school children in northeastern Thailand. *Am J Epidemiol*. 1990; 131: 332-9.
- 41-Hatun Ş, Teziç T, Barut A. Effect of Vitamin A on measles immunization. *Tr J Medical Sciences (Basımda)*
- 42-Krishnan S, Krishnan AD, Mustafa AS, Talwar GP, Ramalingasynmi V. Effect of vitamin A and under nutrition on the subceptibility of rodents to a malarial parasite *Plasmodium berghei*. *J Nutr*. 1976; 106:784-91.
- 43-Ross AC. Vitamin A status: relationship to immunity and the antibody response. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992; 200: 303-20
- 44-Blackfan KD, Wolbach SB. Vitamin A deficiency in infants: a clinical and pathological study. *J Pediatr* 1933; 3: 679-706.
- 45-Blomhoff HK, Smeland EB, Erikstein B et al. Vitamin A is a key regulator for cell growth, cytokine production and differentiation in normal B cells. *J Biol Chem*. 1992; 267: 23988-92.
- 46-Medawar PB, Hunt R. Anti-canser action of retinoids. *Immunology* 1981; 42: 349-53.
- 47-CohenBE, Elin RJ. Vitamin A: adjuvant end steroid antagonist in the immune response. *J immunol*. 1973; 111: 1376-80.

- 48-Malkonvsky M, Edwards AJ, Hunt R, Palmer L, Medawar PB. T-cell-mediated enhancement of host-versus-graft reactivity in mice fed a diet enriched in vitamin A acetate. *Nature* 1983; 302: 338-40.
- 49-Cohen BE, Gill G, Cullen PR, Morris PJ. Reversal of postoperative immunosuppression in man by vitamin A. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 658-62.
- 50-Hatchigian EA, Santos JJ, Broitman SA, Vitale JJ. Vitamin A supplementation improves macrophage function and bacteriol clearance during experimental salmonella infection. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989; 191: 47-54.
- 51-Watson RR, Yahya MD, Darban HR, Prabhala RH. Enhanced survival by vitamin A supplementation during a retrovirus infection causing murine AIDS. *Life Sci*. 1988; 43(6):xiii-xviii.
- 52-Sommer A, Tarwotjo I, Djunaedi E. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomised controlled community trial. *Lancet* 1986; 1: 1169-73.
- 53-Arthur P, Kirkwood B, Ross D, Morris S, Gyapong J, Tomkins A. Impact of vitamin A supplementation on childhood morbidity in Ghana. *Lancet* 1992; 339: 361-2.
- 54-Rahmathullah L, Underwood BA, Thulasiraj RD, Milton RC. Diarrhea, respiratory infections and growth are not affected by a weekly low-dose vitamin A supplement: a masked, controlled field trial in children in southern India. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54: 568-77.
- 55-WHO/UNICEF/IVACG Task Force. Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia. Geneva: World Health Organization. 1988.
- 56-Holland NH, Kotchen T, Bhathena D: Hypertension in children with chronic pyelonephritis. *Kidney Int*. 1975; 8: 243-7.
- 57-Trompeter RS, Smith RL, Hoare RD: Neurological complications of arterial hypertension. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 913-6.
- 58-Jeffreys WM: Infection of the urinary tract in children by coliform organisms. *Q J Med*. 1911; 4: 267-82.

- 59-Jodal U, Winberg J: Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 1987; 1: 647-656.
- 60-Thomson J, McDonald S: On acute pyelitis due to bacillus coli as it occurs in infancy with pathological reports on two fatal cases of pyelo-nephritis. *Q J Med*. 1910; 3: 251-68.
- 61- Brunner FP, Brynger H, Chantler C: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe IX 1978. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1979; 16: 18-20.
- 62-Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP: Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe XI 1981. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1982; 19:71-4.
- 63-Smellie JM, Normand ICS, Katz G: Children with urinary infection: A comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney Int*. 1981; 20: 717-20.
- 64-Arrant BS: Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17: 491-511.
- 65-Holland NH, Jackson EC, Kazee M, et al: Relation of urinary tract infection and vesicoureteral reflux to scar: Follow-up of thirty-eight patients. *J Pediatr*. 1990; 116: 65-71.
- 66-Hellerstein S: Urinary tract infections. *Pediatric Clinics of North America*. 1995; 42: 1433-51.
- 67-Krasinski K: Urinary tract infections. In: Krugman S, Katz S, Gershon A, Wilfert, editors. *Infectious diseases of children*, 9th ed. Toronto Mosby Year Book 1992; 573-86.
- 68-Kallenius G, Svenson SB, Hultberg H: Occurrence of p-fimbriated escherichia coli in urinary tract infections. *Lancet*. 1981; 19/26: 1369-72.
- 69-Svanborg-Eden C, de Man P, Jodal U et al: Adhesion to normal human uroepithelial cells of escherichia coli from children with various forms of urinary tract infection. *J Pediatr*. 1978; 93: 398-403.

- 70-Svenson SB, Kallenius G, Korhonen TK et al: Initiation of clinical pyelonephritis: the role of p-fimbriae-mediated bacterial adhesion. *Contrib Nephrol*. 1984; 39: 252-72.
- 71-Winberg J, Bergstrom T, Jacobson B: Morbidity, age, and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney Int*. 1975; 8: 101-5.
- 72-Glynn AA: Genetic predisposition to bacterially induced renal disease. In Asscher AW, Brumfitt W (eds): *Microbial Disease in Nephrology*. Chichester, Wiley, 1986.
- 73-Slotki IN, Asscher AW: Prevention of scarring in experimental pyelonephritis in the rat by early antibiotic therapy. *Nephron*. 1981; 30: 262-4.
- 74-Ghazali S, Barrat TM, Williams DI: Childhood urolithiasis in Britain. *Arch Dis Child*. 1973; 48: 291-4.
- 75-Mar PJ, Marget W, Schneider K: Relevance of vesicoureteric reflux in development of lipid A antibodies in recurrent urinary tract infections in children - a preliminary study. *Eur J Pediatr*. 1987; 146: 51-4.
- 76-Misselwitz J, Neubert H, Horn A: Lipid A antibodies-indications for the risk of renal scarring in children with urinary tract infections. *Acta Paediatr Scand*. 1986; 75: 982-6.
- 77-Hanson LA: Prognostic indicators in childhood urinary infections. *Kidney Int*. 1982; 21:659-65.
- 78- Nayır A, Emre S, Şirin A, Tanman F. IgA secretory component in urine of children with recurrent urinary tract infections. *İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 1995; 3:
- 79-Prentice A: Breast feeding increases concentrations of IgA in infants' urine. *Arch Dis Child*. 1987; 62: 792-6.
- 80-Stamey TA, Wehner N, Mihara G: The Immunological basis of recurrent bacteriuria: Role of servico vaginal antibody in enterobacterial colonisation of the introital mucosa. *Medicine*. 1978; 57: 47-50.
- 81-Smellie JM, Ransley PG. Development of new renal scars: A collaborative study. *Br Med J*. 1985; 290: 1957-9

- 82-Smellie JM, Katz G, Gruneberg RN. Controlled trail of prophylactic treatment in childhood urinary tract infection. *Lancet*. 1978; 2: 175-76.
- 83-Brundstrup L, Hjelt K. Nitrofurantoin versus trimethoprim propylaxis in recurrent urinary tract infection in children. A randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand*. 1990; 79: 1225-34.
- 84- Donald B. Mc Cormick, Harry L. Greene. Methods for determination of vitamin A and β -Carotene. In: Edward R Aswood, Carl A Burtls (ed). *Text Book of Clinical Chemistry* (2nd ed). WP Saunders Company, Phidelphia, 1986; 932.
- 85-Block CE. Furter clinical investigations into the diseases arising in consequence of a deficiency in the fat-soluble A factor. *AJDC* 1924; 28: 659-67.
- 86-Sevinç N, Kavukçu S. Çocuklardaki idrar yolu enfeksiyonlarının patogeneğinde vitamin A metabolizmasının yeri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi- Tez - İzmir - 1996.
- 87-Shenai PJ, Chytil F, Parker A, Stahlman MT: Vitamin A status and airway infection in mechanically ventilated very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Pulmonol*. 1995; 19: 256-61.
- 88-Friedman A, Meidovsky A, Leitner G, Sklan D. Decreased resistance and immune response to *Escherichia coli* infection in chicks with low or high intakes of vitamin A. *J. Nutr*. 1991; 121: 395-400
- 89-Hedges S, Agace WW, Svensson M, Sjogren AC, Ceska M, Svanborg C. Uroepithelial cells are part of a mucosal cytokine network. *Infect Immun*. 1994; 62: 2315-21.
- 90-Stull TL, LipumaJJ. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *Med Clins North America*. 1991; 75: 287-95.
- 91-Francisco A, Chakroborty J, Chowdhury HR, Yunus M, Baqui AH, Siddique AK, Sack RB. Acute toxicity of vitamin A given with vaccines in infancy. *Lancet* . 1993; 342: 526-7

Ek Tablo : Çalışmaya alınan olgulara uygulanan form örneği.

Form No:

- Komplike idrar yolu enfeksiyonu:** Var: Yok:
A vitamin: Aldı: Almadı: Doz:
1- Adı: 2- Soyadı:
3- Prot No: 4- Nefroloji Kart No:
5- Adres:
6- Tel:
7- Cinsiyet:
8- Doğum Tarihi:
9- Enfeksiyonun Başlangıç Tarihi:
10- Başvuru Tarihi:
11- Takip Süresi (ay olarak):
12- Kaçınıcı enfeksiyon ve son 6 ayda kaç enfeksiyon:
13- Beslenmesinde A vitamini içeren besinlerin ağırlığı (havuç, karaciğer, balık, balık yağı, tereyağ, yumurta sarısı, domates, kayısı, kırmızı biber):
14- Polivitamin desteği alıp almadığı:

Hastanın semptomları

	0. gün	3.gün	10.gün	1. ay	3. ay
15- Nonspesifik					
Kilo alamama					
İştahsızlık					
Ateş					
Kusma					
Karın ağrısı					
Enürezis					
16- Spesifik (Üriner sistemle ilgili)	-	-	-	-	-
Kötü kokulu idrar yapma					
Dizüri					
Pollaküri					
Suprapubik ağrı					
Kostavertebral ağrı					
Diğerleri					

Fizik inceleme

- 17- Gelişme geriliği (%3'ün altı) Boy: Ağırlık:
18- Hipertansiyon (yaşa göre %95 üzeri, 3 kez farklı zamanlarda bakılarak)
19- Göz muayenesi (bitot's spots, keratokonjunktivit):
20- Komplike idrar yolu enfeksiyon nedenleri
Taş
Anomali veya malformasyon
VUR
Nefrostomi ve uzun süreli üriner kataterizasyon

İdrar incelemesi

	0. gün	3.gün	10.gün	1. ay	3. ay
21- Yoğunluk	-	-	-	-	-
22- pH	-	-	-	-	-
23- Proteniüri	-	-	-	-	-
24- Piyüri (her sahada 5ve üzerinde)	-	-	-	-	-
25- Bakteriüri	-	-	-	-	-
26- İdrar kültürü	-	-	-	-	-

	0. gün	1. ay	3. ay
29- Hemoglobin	-		
30- Hemotokrit	-		
31- Beyaz küre sayısı	-	-	-
32- Periferik yayma	-	-	-
33- CRP pozitifliği $\geq 0.5\text{mg/dl}$	-	-	-
34- Serum Cr	-	-	-
38-Total protein	-		
39-Albumin	-		
40- Kan grubu	-		
41- IgA	-	-	-
42- Ig G	-	-	-
43- Ig M	-	-	-
44- CD3 T hücre	-	-	-
45- CD4 T hücre	-	-	-
46- CD4/CD8	-	-	-
47- A vitamin düzeyi	-	-	-
48- β -karoten	-	-	-
Radyolojik inceleme:			
48- Renal ultrasound			

49- İVP

50- DMSA

51- DTPA

52- Sistoüretrogram

53- Enfeksiyonda kullanılan Ajan:

Doz:

Süre:

54- Süpresyon tedavisi Yapılmadı
Nitrofurantoin

TMP-SMX
Her ikisi de

55- Enfeksiyonun eradike edilme durumu

56- Reenfeksiyon

57- Tedaviden sonraki kültürde üreme (ilk 1 ay içinde)

KISALTMALAR

- İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu
IU: İnternasyonal ünite
RBP: Retinol bağlayan protein
RE: Retinil ester
RAR: Retinoik asit reseptörleri
RXR: Retinoik asit X reseptörleri
RARE: Retinoik asit cevap elemanları
IL: İnterlökin
GVH: Graft versus host
PEM: Protein enerji malnutrisyonu
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği
VUR: Vezikoüreteral reflü
CFU: Coloni-forming units
E. Coli: Escherichia coli
PMNL: Polimorfonükleer lökosit
Ig: Immunglobulin
Ntf: Nitrofurantoin
Tmp-Smx Trimetoprim-sulfometaksazol
YD: Yenidoğan
TFAA: Triflor asetik asit
Scr: Serum kreatinin
BK: Beyaz küre