

Çocukluklarda İdrar Yolu Enfeksiyonu Lokalizasyonunda Serum Amiloid A'nın Yeri

Diagnostic Value of Serum Amiloid A in the Localization of Urinary Tract Infection in Children

Yılmaz Tabel* İlke Mungan* Amine Aktar*
Aysun Bay Karabulut** Serdal Güngör*

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Malatya

* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ** Biokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) lokalizasyonunu saptamada zorluklarla karşılaşılabilir. Serum Amiloid A (SAA) ise değişik enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda artan ve başlıca karaciğerden yapılan güçlü bir akut faz reaktanıdır. Biz bu çalışmada, çocuk hastalarda İYE'nun lokalizasyonunda SAA'nın yerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde ayaktan veya yatırılarak tedavi edilen 22 idrar yolu enfeksiyonlu çocuk alındı. Tedavi başında hastaların koltuk altı vücut ısıları ölçüldü, lökosit, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum amiloid A için kan örnekleri, rutin idrar analizi ve idrar kültürleri için idrarları alındı. Veriler bilgisayar ortamında SPSS 11.5 paket programında One-Sample Kolmogorov-Smirnov, Student t, Mann-Whitney U, Ki-kare testleri ve Spearman's korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 22 hasta (11 kız, 11 erkek) dahil edildi. Ateş, lökositoz, CRP, ESH yüksekliğine göre hastaların 11'i alt, 11'i ise üst İYE olarak değerlendirildi. İki grup arasında lökosit sayısı, CRP, ESH ve SAA açısından yapılan karşılaştırmalarda sadece CRP ve ESH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Serum amiloid A ile lokalizasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). CRP ve SAA arasında korelasyon tespit edilemedi ($r = -0.25$, $p > 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonu lokalizasyonu ile serum amiloid A arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ayrıca üst idrar yolu enfeksiyonu ile anlamlı ilişkili bulunan C-reaktif protein ile serum amiloid A arasında da anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, lokalizasyon, serum amiloid A

SUMMARY

Aim: There are some difficulties for determining the location of urinary tract infection in children. Serum amyloid A is an acute phase reactant synthesized mostly in liver and elevated in various infectious and inflammatory conditions. In this study we aimed to evaluate the diagnostic value of serum amyloid A in the localization of urinary tract infection in children.

Methods: Twenty two patients with urinary tract infection were included in the study, who were treated either in outpatient clinic or by hospitalization in İnönü University Medical School Department of Pediatrics.

Tabel ve ark.

Before treatment body temperatures (axillary) were measured, blood sampling was performed for detection of leukocyte count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rates and serum amyloid A, urine samples were obtained for routine urine examination and culture. Obtained data were evaluated with One-Sample Kolmogorov-Smirnov, Student t, Mann-Whitney U, Chi-square tests and Spearman's correlation analysis by using SPSS 11.5 programme.

Results: Twenty-two (11 girls, 11 boys) patients were included in the study. According to the presence of hyperthermia, leukocytosis, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate elevation, patients are evaluated as lower or upper urinary tract infection. Among comparisons between two groups only C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates were found to be statistically significant ($p<0.05$). There were no significant relationship between serum amyloid A and the location of the infectium ($p>0.05$) and similarly no correlation between C-reactive protein and serum amyloid A values.

Conclusion: We could not find a significant relation between serum amyloid A and urinary tract infection localization in children. Also no correlation was found between serum amyloid A and C reactive protein which was significantly related with upper urinary tract infection.

Key Words: Urinary tract infection, localization, serum amyloid A

Başvuru tarihi: 04.12.2006

İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(1):17-21

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sık görülen, yinelemelerle seyreden ve üst İYE geçirildiğinde böbreklerde potansiyel hasar riski taşıyan bir hastalıktır (1). Ateş (>38.5 °C), lökosit, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği, idrar konsantrasyon defekti, idrar sedimentinde lökosit silendirlerinin varlığı ve DMSA'da hasar gibi ayırım kriterlerinden üçten fazlasının bulunması üst İYE tanısı için kullanılmasına rağmen özellikle infantlarda İYE lokalizasyonunu saptamada zorluklarla karşılaşılabilir (2).

Serum Amiloid A (SAA) değişik enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda artan ve başlıca karaciğerden yapılan güçlü bir akut faz reaktanıdır (3). Aslında, sekonder amiloid A protein fibrillerinin öncü proteini olmasına rağmen, inflamasyonun erken fazında arttığı kanıtlanmış ve pankreatit (4), nötropenik hastalıklar (5), inflamatuvar barsak hastalığı (6), akut miyokard enfarktüsü (7), septik artrit (8), akut bakteriyel menenjit (9) gibi değişik enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda serumda yükseldiği gösterilmiştir. Ağır İYE'lu tedaviye yanıtız hastalarda yanıtız hastalara göre SAA'nın anlamlı yüksek olduğu ve bu yüksekliğin CRP ile de korele olduğu bildirilmiştir (10).

Biz bu çalışmada çocuk hastalarda İYE'nun lokalizasyonu ile SAA'nın ilişkisini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde ayaktan veya yatırılarak tedavi edilen yaşları 1 ay-14 yaş (ortalama 43.73 ± 48.60 ay) arasında değişen 11'i erkek 11'i kız toplam 22 İYE'lu çocuk alındı.

Tedavi başında hastaların koltuk altı vücut ısıları ölçüldü; lökosit, CRP, ESH, SAA için kan örnekleri ve rutin idrar analizi ve idrar kültürleri için idrarları alındı. İdrarlar yaş grubuna ve klinik bulgulara uygun olarak steril torba, orta akım idrar ya da mesane kateterizasyonu ile alındı. Klinik, laboratuvar bulgularına ve İYE öykülerine göre hastalara başvuruda veya izlemde Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile statik böbrek sintigrafisi çekildi. Ancak sosyo-ekonomik sebeplerle akut dönemde tüm hastalara DMSA çekilemedi. İYE tanısı; steril torba ve orta akım idrar kültürlerinde 10^5 cfu/mL, mesane kateterizasyonu ile alınan idrar kültüründe ise 10^2 cfu/mL bakteri üremesi ile konuldu (2).

Ateş yüksekliği olarak ≥ 38.5 °C kabul edildi. Lökositoz için hemogramda lökositin $\geq 11.000/mm^3$ olması, sedim yüksekliği için ESH'nin ≥ 20 mm/saat olması, CRP pozitifliği için CRP'nin ≥ 3 g/dL olması kriter olarak kullanılırken, nefelometrik olarak ölçülen SAA için sınır değer >10 mg/L olarak kabul edildi (11).

Ateş (>38.5 °C), CRP, ESH yüksekliği, yan ağrısı, idrar sedimentinde pyüri (>5 lökosit/hpf) ve lökosit silendirlerinin varlığı, idrar konsantrasyon defekti (idrar osmolalitesinin <300 mOsm/L olması), DMSA'da renal kortikal hipoaktif alan ya da skar bulgusunun varlığı gibi kriterlerden üç ve daha fazlasını taşıyan hastalar üst İYE olarak değerlendirildi. Yaş (<3 ay), ateş yüksekliği (>38.5 °C), altta yatan üriner anomali varlığı, kusma, dehidratasyon, oral beslenememe gibi bulgulardan herhangi birisini taşıyan hastalar komplike, taşımayanlar non-komplike İYE olarak değerlendirildi (2).

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 11.5 paket programında değerlendirildi. Veriler, parametrik koşulları taşıması açısından One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılması parametrik özellikleri taşıyan parametreler için student t testi, non parametrik özellik taşıyanlar için ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Nominal veriler açısından gruplar Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. CRP ve SAA'nın ilişkisini değerlendirmede Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 22 hasta dahil edilmiş olup, bu hastalar ile ilgili genel bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir. Ateş, lökositoz, CRP, ESH verilerine göre hastaların 11'i alt (Grup 1), 11'i ise üst (Grup 2) İYE olarak değerlendirildi.

Hastaların idrar kültürlerinde; bir hastada S. aureus, iki hastada Enterokok olmak üzere toplam 3 (%13.6) hastada gram pozitif etken saptanırken, 15 hastada E. coli, 3 hastada Klebsiella, 1 hastada Proteus olmak üzere toplam 19 (%86.4) hastada ise gram negatif etken saptandı.

Vücut ısısı sadece 7 hastada ≥ 38.5 °C saptandı. İki grup arasında lökosit sayısı, CRP, ESH ve SAA açısından yapılan karşılaştırmalarda p değeri sırası ile 0.21, 0.0001, 0.034 ve 0.19 olarak bulunmuştur (Tablo 2). İki grup arasında CRP ve ESH dışında istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 1. Hastaların genel klinik özellikleri.

Yaş (ay) \pm SD		43.7 \pm 48.60
Cinsiyet	Kız	11 (50)
Klinik*	Alt İYE	11 (50)
	Üst İYE	12 (54.5)
	Komplike İYE	10 (45.5)
Atak sayısı*	1	9 (40.9)
	≥ 2	13 (59.1)
Patojen*	Gram negatif	19 (86.4)
	Gram pozitif	3 (13.6)

* n (%)

Tablo 2. Alt ve üst İYE ile lökosit, akut faz reaktanları ve SAA ilişkisi.

	Alt İYE Ort. \pm SD (min-max)	Üst İYE Ort. \pm SD (min-max)	p
Lökosit (/mm ³)	9.8 \pm 2.9 (5.4-15)	12.3 \pm 6.1 (5.7-23.2)	0.210
CRP (g/L)	<3 (0-3)	26.26 \pm 33.20 (3-108)	0.0001
ESH (mm/saat)	11.2 \pm 4.3 (4-18)	36.6 \pm 29.7 (2-95)	0.034
SAA (mg/L)	53.1 \pm 40.9 (4.4-125.6)	31.6 \pm 29.7 (3.5-76.7)	0.192

fark tespit edilen bir diğer özellik de ateş varlığıdır (p=0.007). CRP ve SAA arasında korelasyon tespit edilememiştir (r=-0.25, p>0.05).

TARTIŞMA

Bilinen tüm laboratuvar parametreleri ve non spesifik klinik belirtilerle herhangi bir enfeksiyonun erken evrede tanınmasında ve ağırlığını saptamada yetersizlik olduğunda, bu amaca hizmet etmek üzere daha sensitif ve daha spesifik bir laboratuvar testine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda giderek artan yoğunlukta Serum Amiloid A proteini incelenmeye başlanmıştır (12,13). İYE'da çocukluk çağında sık görülmesi ve yinelenme eğiliminde olmasının yanı sıra üst üriner sistemde enfeksiyon geçirildiğinde potansiyel böbrek hasarı riski nedeniyle lokalizasyonunun yapılması gereken önemli bir enfeksiyondur. Bu hastalarda alt-üst ayrımı için altın standart akut dönemde

çekilebilecek DMSA iken, bizim hasta grubumuzda da olduğu gibi sosyo-ekonomik sebeplerle akut dönemde DMSA çekilememektedir. Özellikle çocuklarda DMSA dışındaki bilinen kriterlerle bu ayırımın yapılması her zaman mümkün olmamakta ve hastalar üst İYE gibi değerlendirilip, tedavi ve incelemeye alınmaktadır.

SAA'nın genetiği ve biokimyası hakkında yeterince bilgiye sahip olsak da görevleri halen tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli enfeksiyonlarda bazal seviyesi olan 10 mg/L'nin en az 1000 kat üstüne çıktığı bilinmektedir. Benzer şekilde pekçok inflamatuvar hastalıkta da SAA seviyesi artar. Akut renal veya hepatik allogreft rejeksiyonu tanısında (14,15), romatoid artrit ve Kawasaki hastalığında (16) hastalığın aktivitesinin takibinde ayrıca malign tümör, viral enfeksiyon, otoimmün hastalık ve sekonder amiloidozda da akut faz reaktanı olarak kullanılmaktadır.

SAA'nın üriner enfeksiyonlarda klinik önemi ile ilgili pek araştırma olmamakla beraber Casl ve ark. (10), ağır İYE'lu tedaviye yanıtız hastalarda yanıtız hastalara göre SAA'nın anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bu yüksekliğin CRP ile de korele olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda alt-üst İYE'nda SAA artışı anlamlı farklı bulunmazken, üst İYE'nda anlamlı yüksek saptanan CRP ile de SAA değerleri uyumlu bulunmadı.

SAA'nın esas etkisi immünmodülasyondur. SAA, PGE2 üretimini, bazı sitokinlerin pirojenik etkisini, nötrofillerin oksidatif solunumunu, trombosit aktivitesini azaltır ve antikor üretimini baskılar (17-21). Çalışmamızda 7 hastada ateş yüksekliği saptanmasına rağmen çoğunluğu üst İYE geçiren bu hastalarda bile SAA değerleri anlamlı oranda yüksek değildi.

Biz bu çalışmada çocukluk çağı İYE lokalizasyonu ile SAA arasında anlamlı ilişki saptamadık. Aynı şekilde birçok çalışmada korele bulunan CRP ile SAA arasında da anlamlı ilişki saptamadık. Ancak bu sonuçlar değerlendirilirken hasta sayısının azlığı dikkate alınmalı, daha geniş hasta serilerinde ve özellikle DMSA

ile koordine edilerek yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hannson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Naudet P. Pediatric Nephrology. Fifth edition. Baltimor: Williams and Wilkins; 2004:1007-25.
2. Cura A, Mir S, Kabasakal C, Keskinöglü A, Akil İ. İdrar Yolu Enfeksiyonu. Ed. Alphan Cura. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İzmir: E.Ç.V Yayınları; 1999: 484-9.
3. Uklar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999;265:501-23.
4. Pezzilli R, Melzi d'Eril GV, Morselli-Labate AM, Merlini G, Barakat B, Bosoni T. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1072-8.
5. Casl MT, Rogina B, Glojnaric-Spasic I, Minigo H, Planinc-Peraica A, Jaksic B. The differential diagnostic capacity of serum amyloid A protein between infectious and on-infectious febrile episodes of neutropenic patients with acute leukemia. *Leuk Res* 1994; 18:665-70.
6. Chambers RE, Stross P, Barry RE, Whicher JT. Serum amyloid A protein compared with C-reactive protein, alpha 1-antichymotrypsin and alpha 1-acid glycoprotein as a monitor of inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Invest* 1987;17:460-7.
7. Casl MT, Surina B, Glojnaric-Spasic I, Pape E, Jagarinec N, Kranjčević S. Serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1995;32:196-200.
8. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, McCormack C, Shields D, Whitehead AS, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:58-63.
9. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:567-74.
10. Casl MT, Sabljarić-Matovinović M, Kovacević S, Pocić D, Preden-Kerekić V, Jagarinec N. Clinical relevance of serum amyloid A protein monitoring in urinary tract infections. *Ann Clin Biochem* 1993; 30:272-7.
11. Sasaki K, Fujita I, Hamasaki Y, Miyazaki S. Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C-reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. *J Infect Chemother* 2002;8:76-80.

12. Huttunen T, Teppo AM, Lupisan S, Ruutu P, Nohynek H. Correlation between the severity of infectious diseases in children and the ratio of serum amyloid A protein and C-reactive protein. *Scand J Infect Dis* 2003;35:488-90.
13. Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada T, Okada M. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin Chem* 1993;39:293-97.
14. Maury CPJ, Teppo AM, Eklund B, Ahonen J. Serum amyloid A protein: a sensitive indicator of renal allograft rejection in humans. *Transplant* 1983;36:501-4.
15. Maury CPJ, Hockerstedt K, Lautenschlager I, Scheinin TM. Monitoring of high density lipoprotein-associated amyloid A protein after liver transplantation. *Transplant Proc* 1987;19:3825-6.
16. Chambers RE, Macfarlane DG, Whicher JT, Dieppe PA. Serum amyloid A protein concentration in rheumatoid arthritis and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis* 1983;41:665-7.
17. Shainkin-Kestenbaum R, Berlyne G, Zimlichman S, Sarin HR, Nyska M, Danon A. Acute phase protein, serum amyloid A, inhibits IL-1 and TNF-induced fever and hypothalamic PGE2 in mice. *Scand J Immunol* 1991;34:179-83
18. Aldo-Benson MA, Benson MD. SAA supression of immun response in vitro: evidence for an effect an T cell-macrophage interaction. *J Immunol* 1982;128:2390-2.
19. Zimlichman S, Danon A, Nathan I, Mozes G, Shainkin-Kestenbaum R. Serum amyloid A, an acute phase protein, inhibits platelet activation. *J Lab Clin Med* 1990;116:180-6.
20. Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, Lloyol AR, Michiel DF, Bausserman LL, et al. Serum amyloid A is chemoattractant induction of migration, adhesion and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med* 1994;180:203-9.
21. Xu L, Badolato R, Murphy WJ, Lango DL, Anver M, Hale S et al. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol* 1995;155:1184-90.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Yılmaz TABEL
 İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
 MALATYA
 Tel : 0 442 341 06 60-70 / 5301
 Faks : 0 442 341 07 29
 e-posta: yilmaztabel@yahoo.com
