



**T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA HEPARİN BAĞLAYICI PROTEİN
VE NÖTROPİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN TANIDAKİ YERİ**

Dr. Sabiha IŞIK ŞAHİNKAYA

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2022



**T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA HEPARİN BAĞLAYICI PROTEİN
VE NÖTROPİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN TANIDAKİ YERİ**

Dr. Sabiha IŞIK ŞAHİNKAYA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman DÖNMEZ

Bursa – 2022

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
I. Tanımlar.....	2
II. Sınıflama.....	3
III. Prevalans.....	4
IV. Etyoloji	5
V. Patogenez	6
VI. Klinik	13
VII. Tanı.....	15
VIII. Nötrofil Jelatinazla İlişkili Lipokalin (NGAL)	22
IX. Heparin Bağlayıcı Protein (HBP)	24
Gereç ve Yöntem.....	27
Bulgular	30
Tartışma ve Sonuç	50
Kaynaklar.....	59
Ekler	68
Teşekkür	69
Özgeçmiş	70

ÖZET

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA HEPARİN BAĞLAYICI PROTEİN VE NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİNİN TANIDAKİ YERİ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), çocuklarda en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve belirsiz bulgularla seyredebilir. Enfeksiyonun lokalizasyonu tedavi ve prognoz açısından önemlidir. İYE çocukluktan erişkinliğe taşınan, morbiditesi yüksek ve tekrarlama eğiliminde olan, kronik böbrek hastalığına gidişi önlenemez bir hastalıktır.

Çalışmamızda amaç İYE’de aşırı konulan tanıların engellenmesi, hızlı ve doğru bir şekilde tanı konulması, İYE tanısının daha erken konulabilmesi için yeni parametrelerin geliştirilebilmesidir.

Etik kurul onayı sonrası hastanemize başvuran, 3 ay – 5 yaş arası, idrar yolu enfeksiyonu semptomları olan 55 hasta ile İYE semptomu olmayan 25 hasta kontrol grubunun idrar kültürü, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, C Reaktif Protein, prokalsitonin, piyüri, lökosit esteraz, üre, kreatin değerleriyle üriner Heparin Bağlayıcı Protein (HBP) ve üriner Nötrofil Jelatinaz ilişkili Lipokalin (NGAL) parametreleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda üriner NGAL ve HBP değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. NGAL seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (151,77 ng/ml’ye karşı 75,46 ng/ml, $p < 0.001$). İYE tanısında idrar kültürü pozitifliği için, üriner NGAL değişkeninin 115.8 ng/ml’lik bir eşik değerinde %90,6 duyarlılık ve %66,7 özgüllük gösterdiğini tespit ettik. Üriner HBP değerleri arasındaki ortalama farklılık da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı (16,61 ng/ml’ye karşı 7,6 ng/ml, $p < 0.001$). İYE tanısında idrar kültürü pozitifliği için, üriner HBP değişkeninin 14.1 ng/ml’lik bir eşik değerinde %100 duyarlılık ve %52 özgüllük gösterdiğini tespit ettik.

Sonuç olarak İYE’ye erken dönemde tanı konulup tedavi başlanması kronik komplikasyonlar açısından son derece önemlidir, çalışmamızda da

üriner NGAL ve HBP akut İYE'de tanı koydurucu parametreler olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, idrar yolu enfeksiyonu, akut piyelonefrit, NGAL, HBP.

SUMMARY

THE ROLE OF HEPARIN BINDING PROTEIN AND NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN IN URINARY TRACT INFECTIONS DIAGNOSIS

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections in children and may progress with ambiguous findings. Localization of infection is important for treatment and prognosis. UTI is a disease that is carried from childhood to adulthood, has high morbidity and tends to recur, and its progression to chronic kidney disease is preventable.

The aim of our study is to prevent unnecessary diagnoses in UTI, to diagnose quickly and accurately, and to develop new parameters to diagnose UTI earlier.

After ethics committee approval, urine culture, white blood cell count, neutrophil count, C Reactive Protein, procalcitonin, pyuria, leukocyte esterase, urea, creatinine values, urinary Heparin Binding Protein (HBP) and urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) parameters that between 55 patients with urinary tract infection symptoms and 25 patients without UTI symptoms who between the ages of 3 months and 5 years who applied to our hospital, were compared.

In our study, urinary NGAL and HBP values were found to be higher in the patient group than in the control group. NGAL level was significantly higher than the control group (151.77 ng/ml vs. 75.46 ng/ml, $p < 0.001$). We found that for urine culture positivity in the diagnosis of UTI, the uNGAL variable showed 90.6% sensitivity and 66.7% specificity at a threshold value of 115.8 ng/ml. The mean difference between urinary HBP values was also statistically significant (16.61 ng/ml vs. 7.6 ng/ml, $p < 0.001$). We found that for urine culture positivity in the diagnosis of UTI, the urinary HBP variable showed 100% sensitivity and 52% specificity at a cut-off value of 14.1 ng/ml.

In conclusion, early diagnosis of UTI and initiation of treatment are extremely important in terms of chronic complications. In our study, urinary NGAL and HBP were found to be diagnostic parameters in acute UTI.

Key words: Child, urinary tract infection, acute pyelonephritis, NGAL, HBP.

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) üriner sistemin oluşturduğu idrarın bakteri, virüs, mantar gibi enfeksiyon ajanları ile kontaminasyonu sonucu gelişen enfeksiyondur (1). Ancak, bu tanım tek başına yeterli değildir. Enfeksiyonun lokalizasyonu tedavi ve prognoz açısından önem taşır. Akut pyelonefrit, renal parankimin bakteriyel invazyonu ile ortaya çıkar. Akut sistit, mesanenin yüzeysel invazyonu ile sınırlı enfeksiyondur. Asemptomatik bakteriüri klinik semptom oluşturmayan enfekte idrar varlığına işaret eder. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk döneminde en sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biridir (2). Pediatrik hastalarda idrar yolu enfeksiyonunun erken tanısı geç dönem sonuçlarını önlemek açısından önemlidir (3).

Küçük çocuklarda İYE'nin klinik belirtileri spesifik olmayabilir, asemptomatik bakteriüri ile gerçek İYE'yi ayırmak zor olabilir. İdrar kültürü, idrar yolu enfeksiyonu tanısı için altın standarttır ancak pozitif kültür sonucunda bakterinin tanımlanması için 24-48 saat gerekmektedir. İdrar örneğinin kontamine olması bir diğer problemdir ve yalancı pozitif tanı konmasına ve gereksiz tedavi yapılmasına neden olabilmektedir. Tam idrar analizi erken tedavi gerektiren durumlarda yönlendirici olabilir. Ancak tam idrar analizi idrar kültürünün yerini alamaz. İdrar analizinde bakılan piyüri, lökosit esteraz pozitifliği ve nitrit testlerinin idrar yolu enfeksiyonunu tanımlamada bazı kısıtlılıkları vardır.

İlk 3 ayın dışında kızlarda İYE insidansı daha yüksektir. Yaşamın ilk 3 ayı içinde erkeklerde İYE insidansı daha yüksektir. Pediatrik İYE prevalansı ve insidansı yaş, ırk/etnik köken, cinsiyet ve sünnet durumuna göre değişir. İYE teşhisi, öykü ve muayene bulgularına dayanarak yapılır ve uygun şekilde toplanan idrarla doğrulanır (4). Pediatrik popülasyonda, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda İYE tanısı zor konulmaktadır. Değerlendirme ayrıntılı bir öykü içermelidir ve pediatrik hastalarda fizik muayenenin önemi göz ardı edilememelidir. Küçük çocuklarda ateşli İYE'lerin böbrek tutulumu olasılığını

arttırdığı ve altta yatan nefro-ürolojik anormallikler ve bunun sonucunda böbrek hasarı riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Hastane yatışlarının en önemli nedenlerinden biri olan, uzun dönemde ve tekrarlayan enfeksiyonlarda böbrek yetmezliğine neden olan idrar yolu enfeksiyonunun erken tanısı için daha hızlı tanı koyabilen güvenilir parametrelere ihtiyaç vardır (6). Araştırmanın amacı idrar yolu enfeksiyonunda gereksiz konulan tanılarının engellenmesi, hızlı ve doğru bir şekilde tanı konulması, idrar yolu enfeksiyonu tanısının daha erken konulabilmesi için yeni parametrelerin geliştirilebilmesidir.

I. Tanımlar

I.A. İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE): Genellikle ateşin eşlik ettiği, kostavertebral açı hassasiyeti, karın ve kasık ağrısı, dizüri gibi spesifik ve/veya bulantı, kusma, halsizlik gibi nonspesifik semptomların görülebildiği, büyük çoğunlukla bakteriyel daha az sayıda viral veya fungal etkenlere bağlı akut hastalık durumudur. Enfeksiyonun lokalizasyonu (posterior üretra, mesane, üreterler, renal pelvis veya parankim) tedavi ve prognoz açısından önem taşır (7).

I.B. Anlamli Bakteriüri: Orta akım idrarda bakteri varlığı bakteriüri olarak adlandırılır. Taze bakılan idrarda 1 ml'de $>10^5$ ve daha fazla koloni oluşturan bakteri saptanması anlamli bakteriüri olarak tanımlanmaktadır.

I.C. Asemptomatik ya da Gizli Bakteriüri: Klinik semptom oluşturmayan enfekte idrar varlığında kullanılır. Asemptomatik bakteriüri sıklıkla okul çağındaki veya büyük kızlarda görülür. Asemptomatik bakteriüri etkenleri semptomatik İYE etkenleri ile benzerdir. En sık görülen patojen %91,7 oran ile E. coli'dir. Bu durum benignedir, gebeler dışında tedavi gerekmez ve renal hasara neden olmaz (8).

I.D. Relaps: İYE tedavisinde 1-6 hafta sonra enfeksiyonun aynı mikroorganizma ile tekrarlamasıdır.

I.E. Reenfeksiyon: İYE tedavisi sonunda farklı mikroorganizma ile enfeksiyonun tekrar gelişmesidir.

II. Sınıflama

İdrar yolu enfeksiyonları alt İYE (sistit), üst İYE (Piyelonefrit), Atipik İYE ve Tekrarlayan İYE olarak sınıflandırılabilir (1).

II.A. Alt İYE: Ateşsiz veya düşük dereceli ateş (<38°C) ile mesanenin ve üretranın yüzeysel invazyonu ile sınırlı bir enfeksiyondur. Genellikle dizüri, sık ve kötü kokulu idrar, idrar kaçırma gibi lokal semptomlar ile meydana gelir.

II.B. Üst İYE: Renal parankimin bakteriyel invazyonu sonucu ortaya çıkar. Yüksek ateş, huzursuzluk, karın ağrısı, bulantı, kusma ve sinirlilik gibi sistemik semptomlar gösterir. Bu enfeksiyonlar, yüksek morbidite potansiyeli ile böbrek skarlarına neden olabilmesi açısından önem taşır (8).

II.C. Atipik İYE: Ağır hasta görünümü, idrar miktarında azalma, serum kreatininde artış, sepsisemi, 48 saat içinde uygun antibiyotiklerle tedaviye yanıtızsızlık, E. Coli dışı mikroorganizmalar ile enfeksiyon, varsa atipik İYE olarak değerlendirilir.

II.D. Tekrarlayan İYE: Yineleyen enfeksiyon, antibiyotik sonrası kültür negatif olduğu halde üriner enfeksiyonun farklı mikroorganizma ile tekrarlamasıdır. Enfeksiyon en sık periüretral kolonizasyon (9) ve fekal-perineal üretral yolla oluşur. Nadiren, üriner sistem ile gastrointestinal sistem arasındaki fistül, yeniden enfeksiyon kaynağı olabilir (10).

Modifiye Jodal kriterlerine göre aksiler 38,5⁰ C üzerinde ateş, lökositoz, CRP ve sedimentasyon yüksekliği olması, böbrek konsantrasyon yeteneğinin azalması, kostavertebral açı hassasiyeti, DMSA değişiklikleri

kriterlerinden üç ve üzerinde olanlar piyelonefrit, diğer olgular sistit olarak değerlendirilmektedir (11).

Düzelmeyen bakteriüri en çok yetersiz antimikrobiyal tedaviden kaynaklanır. Antimikrobiyal ajanların subterapötik seviyeleri, tedaviye uyumsuzluk, malabsorpsiyon, suboptimal ilaç metabolizması ve denenen tedaviye yanıt vermeyen dirençli üropatojenlerin bir sonucu olabilir (12). Bu durumda, uygun bir idrar kültürü ile belirlenen antimikrobiyal duyarlılıklara göre tedavi değiştirildikten sonra enfeksiyon düzelir.

Bakteriyel süreklilik, idrar sterilizasyonu gösterildikten sonra enfeksiyonun aynı bakteri ile tekrarlamasıdır. Üropatojen sıklıkla antimikrobiyal tedaviden korunan bir yerde bulunur. Bu korunan alanlar genellikle, enfekte olmuş idrar taşı (13), nekrotik papiller (14) dahil olmak üzere anatomik anormallikler veya kalıcı üreter stentleri (15) veya üretral kateterler (16) gibi bir kez enfekte olduklarında sterilize olamayan yabancı cisimlerdir. Anatomik anormalliğin belirlenmesi önemlidir çünkü enfeksiyon kaynağını ortadan kaldırmak için cerrahi müdahale gerekli olabilir.

E. Coli birçok değişik serotipler ile oluşabildiği için serotip bakılması veya kültür antibiyogramın dikkatli incelenmesi ile reenfeksiyon ile dirençli bir E. Coli enfeksiyonu ayrımı yapılabilir (10,17).

III. Prevalans

Çocuklarda İYE yaş, cinsiyet ve ırk gibi özelliklere göre farklı sıklıklarda ortaya çıkmaktadır. Yaşamın ilk yılında İYE insidansı kızlarda yaklaşık %2, erkeklerde ise %3,7' dir (18). Ateşli bebeklerde yaşamın ilk iki ayında İYE insidansı kızlarda yaklaşık %5, erkeklerde %20 civarındadır (19,20). İlk 6 ay boyunca sünnetsiz erkek çocuklarında İYE geliştirme riski 10 ila 12 kat daha fazladır (19,21,22). Yenidoğan döneminde İYE, prematüre bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre daha sık görülür (23). Yenidoğan bebeklerde İYE'de bakteriyemi ve piyelonefrit daha siktir. Hayatın

ilk üç ayında erkek cinsiyette İYE sık olup (3-5 kat), bu sıklık hayatın geri kalan döneminde kadın cinsiyete geçmektedir. Bir yaşından sonra kızların İYE geliştirme olasılığı erkeklerden çok daha fazladır (23,24). Yaşamın ilk üç ayından sonra kız çocuklarında İYE'nin kümülatif insidansı erkek çocuklarından 3 kat daha fazladır (18). İlk sekiz yaşa kadar bakıldığında kız çocukların %7-8'i ve erkek çocukların %2'sinde İYE geçirdiği bildirilmektedir. Prevalans kızlarda %0,8, erkeklerde %0,2'dir. 6-11 yaş çocuklarda prevalans kızlarda %1-2, erkeklerde %0,03'tür. Bu yaş grubu kızlarda görülen İYE sıklığı %4-5 olup çoğunluğu asemptomatik İYE şeklindedir. Adölesan yaş grubunda (11-13 yaş) kızlarda İYE görülme sıklığı %3-5, erkeklerde ise %1'dir (18). Hispanik ve beyaz çocuklar, siyah çocuklara göre iki ila dört kat daha yüksek İYE prevalansına sahiptir (21). Genel olarak, tekrarlama oranları %30 ile %50 arasındadır (25,26). İYE'nin tekrarlama oranları özellikle kızlarda yaygındır (27).

IV. Etyoloji

En yaygın neden olan organizmalar bağırsak florasındandır; *Escherichia coli*, çocuklarda İYE'nin %70 ila 90'ını oluşturur. Diğer organizmalar arasında *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus species* ve *Serratia species* bulunmaktadır (28). *Proteus mirabilis* erkeklerde kızlara göre daha yaygındır (27). *Streptococcus agalactiae* yeni doğan bebeklerde nispeten daha yaygındır.

Üriner sistem anomalileri (anatomik, nörolojik veya fonksiyonel) veya zayıf bağışıklık sistemi olan çocuklarda *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridians* ve *Streptococcus agalactiae* sorumlu olabilir.

Adenovirüsler, enterovirüsler, ekovirüsler ve koksakivirüsler gibi virüsler İYE'ye neden olabilir. İlişkili enfeksiyon genellikle alt üriner sistemle

sınırlıdır. Bu bağlamda, adenovirüslerin hemorajik sistite neden olduğu bilinmektedir (24).

Mantarlar (*Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp.) İYE'nin yaygın olmayan nedenleridir ve esas olarak kalıcı üriner kateter, üriner sistem anomalileri, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı veya zayıflamış bağışıklık sistemi olan çocuklarda görülür (29).

Tablo 1: Çocuklarda en sık İYE'ye neden olan mikroorganizmalar.

Çocuklarda sık olarak idrar yolu enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar
Gram negatif çomaklar
Escherichia coli
Klebsiella spp
Enterobacter spp
Proteus mirabilisw
Pseudomonas spp
Gram pozitif koklar
Enterococcus spp
Staphylococcus aureus
Streptococcus spp
Mantarlar
Candida spp

V. Patogenez

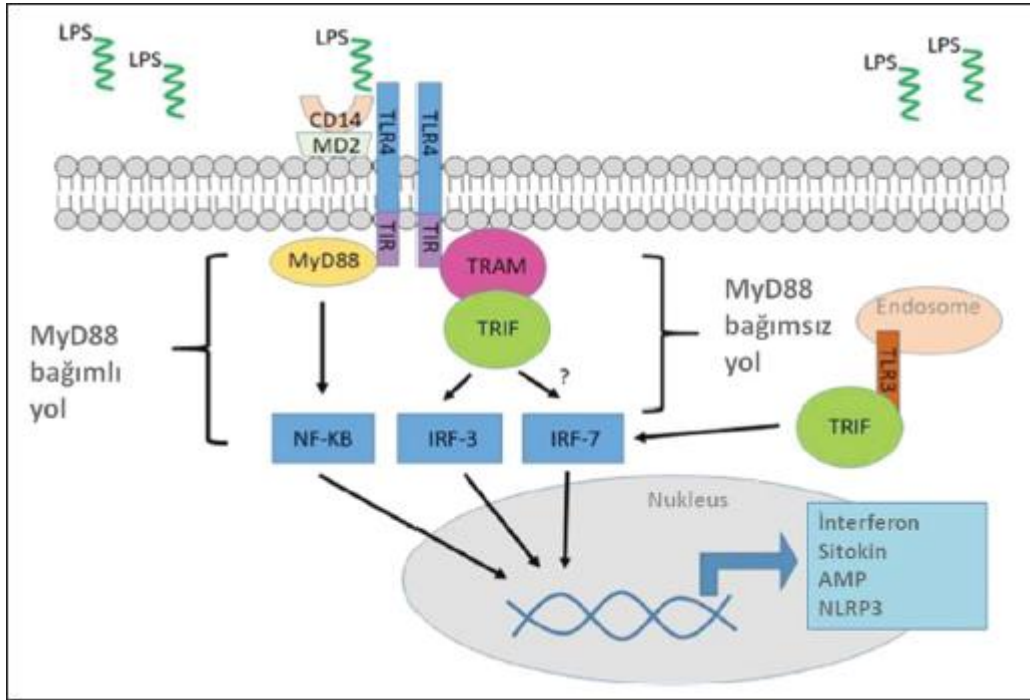
Bir çocukta İYE'nin gelişimi ve seyri konak doğal bağışıklığı yanı sıra etken olan bakterinin virulansı ile de doğrudan ilişkilidir. İYE'nin çoğunluğu (%91-96) bakterilerin periüretral bölgeden asendan hareketinden kaynaklanır, karakteristik olarak yenidoğan döneminden sonra görülür, üretra yoluyla mesaneye ve potansiyel olarak üst üriner sisteme ulaşmak için retrograd bir şekilde göç eder (24,30). Üropatojenik bakterilerle periüretral kolonizasyon önemli bir faktör olarak kabul edilir (31). Üretranın nispeten daha kısa olması

ve perinenin enterik organizmalar tarafından düzenli olarak ağır kolonizasyonu kızların İYE'ye karşı artan duyarlılığını açıklayabilir (19). Kadın perine kolonizasyonunu artıran faktörler arasında yüksek vajinal pH, bakterilerin vajinal hücrelere artmış adezyonu ve azalmış servikovajinal antikor bulunur (28,31). Prepusyal boşluk, erkek çocuklarda bakteriyel patojenlerin potansiyel rezervuarıdır. Bakteriler ayrıca kateterizasyon gibi enstrümantasyon yoluyla idrar yoluna sokulabilir (30). Hematojen yayılım da meydana gelebilir ve yenidoğan döneminde daha sık görülür (32,33). Bu yaş grubunda, enfeksiyonun diğer bölgelere yayılması nedeniyle bakteriyemi olasılığı ve yüksek ölüm oranı (yaklaşık %10) vardır (34). İYE'nin çoğunluğunun alt üriner sistemde meydana geldiğini söylemek yeterlidir (35). Patojenler tarafından böbreğin tutulması, renal skarlaşmaya yol açabilen yoğun bir inflamatuvar yanıt oluşturur.

V.A. Patojenlerin Virülans Faktörleri

Sağlıklı çocuklarda akut piyelonefrite neden olan E. coli suşunun alt tipi, "patojenite adaları" denilen virülans sağlayan genlere sahiptir (36–38). Bu genlerin aktivasyonu, konakçı doku saldırısını ve bakteriyel sağkalımı artırır. Fimbria varlığı (bakteriyel adezyon), hemolizin ve lipopolisakkarit (LPS) gibi diğer virülans faktörlerine maruz kalmayı artırarak doku saldırısını kolaylaştıran mukozaya, bakteriyel yapışmayı destekler (36). E. coli tarafından salgılanan bu toksinler, hücre fonksiyonları etkileyebilir veya hücre ölümünü indükleyebilir. E. coli'nin üropatojenik suşları, yüzey antijen ekspresyonunun (OKH serotipleri) veya P-fimbria yüzey ekspresyonunun varlığı ile tanımlanabilir (36–39). Farklı fimbria türleri, farklı oligosakkarit reseptör epitoplarını tanır. Tip 1 fimbria, Tamm-Horsfall glikoproteininde, salgılayıcı immünoglobulin A'da (IgA), mesane hücresi üroplakinlerinde veya integrin moleküllerinde bulunan mannosillenmiş epitoplara bağlanır (40). S-fimbrialar, sialile glikoproteinler ve glikolipidler üzerindeki reseptörlere bağlanırken, P-fimbrialar, P kan grubu sistemindeki antijenler olan glikolipidlerdeki Gal α 1-4Gal β epitoplarını tanır. P fimbria ekspresyonu, İYE'deki virülans ile çok yakından bağlantılıdır ve bu tür suşların %80'i akut piyelonefrite (APN) neden olur.

LPS, ateş ve akut faz tepkisi gibi toksik etkilerden sorumlu bileşen olarak dış zara sabitlenmiş lipid A içeren Gram-negatif bakterilerin bir endotoksinidir. LPS'nin diğer bileşenleri, O-antijeni belirleyen oligosakkarit çekirdeği ve tekrarlayan oligosakkarittir. LPS, çözünür veya hücre yüzeyi ile ilişkili CD14'e bağlandıktan sonra Toll Like Reseptör 4 (TLR4) sinyalini aktive eder (41). Kapsüler polisakkaritler, bakterileri çevreleyen oligosakkarit polimerlerinden oluşur. Kapsüller, kompleman ve fagositozun litik etkilerine karşı koyarak konak savunmasına karşı bakteri direnci sağlar (42). Hemolizinerler, hücre zarına nüfuz eden sitotoksik, gözenek oluşturan proteinlerdir.



Şekil 1: İdrar yolu enfeksiyonunda TLR4 sinyal kaskadı (43). Lipopolisakkaritler tarafından TLR4 aktivasyonu ortak reseptörler olan CD14 ve MD2 gerektirmektedir. Sinyal kaskadı MyD88 bağımlı (NF-κB gerektirir) ve MyD88 bağımsız (IRF-3 ve IRF-7 gerektirir) yolların ortak sonucunda interferon, sitokin, AMP ve inflamazom ekspresyonları ile sonuçlanır.

V.B. Konak İmmun Yanıtının Rolü

İYE'ye karşı konakçı direnci, özellikle de akut dönemde büyük oranda doğal bağışıklıkla ilişkilidir. Doğal bağışıklık sistemi, mikrobiyal etkenlere karşı daha hızlı bir tepki üretir. Doğal bağışıklık sistemi tehlikeye girdiğinde veya düzensiz olduğunda, ilerleyici inflamasyon ve enfeksiyon belirtileri klinik olarak belirgin hale gelir. Doğal bağışıklık hücreleri potansiyel patojenlerle karşılaştığında, lokal bir bağışıklık tepkisini düzenleyen antimikrobiyal araçların, sitokinlerin ve kemokinlerin üretimine yol açan hücre içi sinyalleşme basamaklarını aktive ederler.

Doğal bağışıklığın da başlıca beş komponenti vardır:

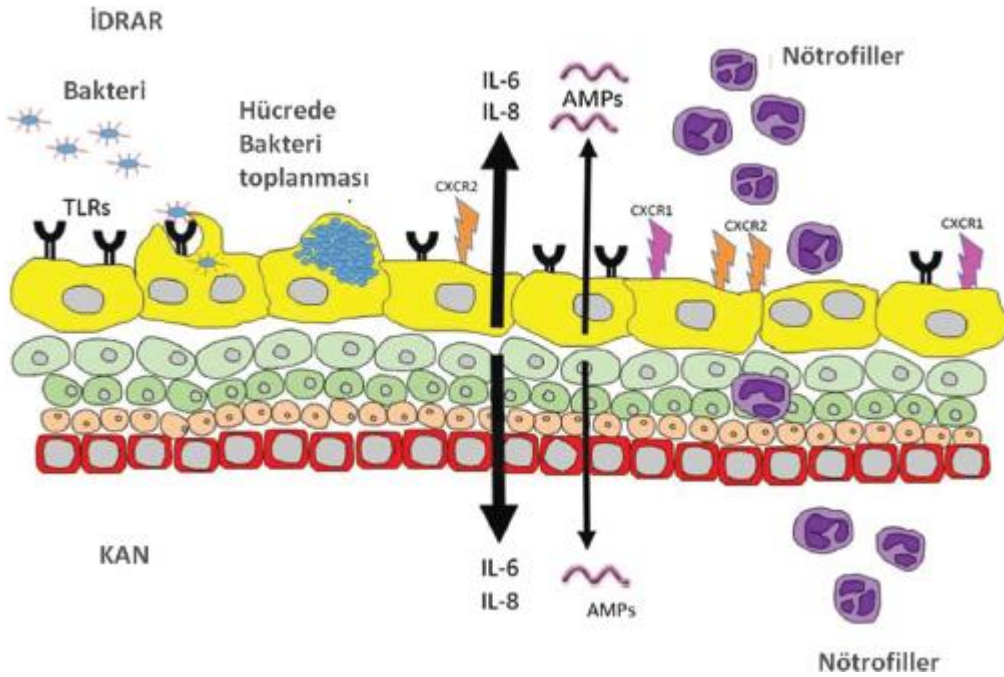
1. Toll-like reseptörler (TLR) gibi pattern recognition reseptörler (PRR)
2. Kemokin ve sitokinler gibi plazma proteinleri
3. Epitelial hücreler, fagositler, dendritik hücreler ve natürel killer hücreler gibi hücresel komponentler
4. Reaktif oksijen ve reaktif nitrojen gibi toksik moleküller
5. α ve β defansin, katelisidin, hepsidin, ribonükleaz, hepsidin ve üromodulin gibi Anti-mikrobiyal peptitler (AMP)(43)

TLR'ler, lösin bakımından zengin tekrarlardan oluşan büyük bir hücre dışı alanın, bir transmembran segmentinin ve ligand bağlama ve hücre içi sinyal proteinleri arasındaki etkileşime aracılık etmeye yardımcı olan bir sitoplazmik Toll/İnterlökin-1 reseptör benzeri (TIR) alanının varlığı ile karakterize edilir. TLR'ler, mikrobiyal bileşenlerin doğuştan tanınmasında önemli bir rol oynar ve İYE'ler ortamında doğuştan gelen savunmayı başlatmakla büyük ölçüde eşitlenir (44).

Üropatojenler idrar yoluna girdiklerinde, kemokinler, interferonlar, interlökinler (IL), antimikrobiyal maddeler ve proinflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere farklı basamaklı tepkilere aracılık eden tanımlanmış adaptör molekülleri aktive etmek için reseptörde konformasyonel bir değişikliği tetiklerler. TLR sinyalleri ve idrar yolunun doğuştan gelen savunması üzerine

mükemmel incelemelerdir (44). Spesifik olarak, TLR sinyali, İYE durumunda böbrek hasarının başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol oynayabilir.

Bakteriler üretraya çıkabildiğinde ve idrar akışı, mukus üretimi AMP'lerle üroepitelyal kaplama gibi üroepitelyuma tutunmalarını engelleyen mekanik engellerden kurtulduğunda, idrar yolunda artan veya agresif bir enfeksiyon gelişebilir. Bu engellerin üstesinden geldikten sonra, üropatojenik E.coli, pro-inflamatuar yolları aktive eden bir dizi sinyali tetikleyen üroepitelyal TLR4'ü aktive eder. Kemokinler salınır ve lökositler enfeksiyon bölgesine toplanır. Ayrıca, üroepitelyum ve dolaşımdaki lökositler, AMP üretimini artırır. Birlikte, bu mekanizmalar bir İYE'yi ortadan kaldırmaya yardımcı olmak için uyum içinde çalışır. Büyük olasılıkla, bu mekanizmalar, tek bir semptom veya invaziv enfeksiyon olmaksızın istilacı patojenleri savuşturmak için idrar yolu tarafından sürekli olarak kullanılmaktadır (44).



Şekil 2: İdrar yolu enfeksiyonunda üroteliyal doğal bağışıklığın şematik gösterimi (43). Bakteri TLR'lere bağlanarak üroepitellerin hücrelerinde birikmeye başlar. Buna cevap olarak IL-6 sitokini, IL-8 kemokini ve Anti-mikrobiyal proteinler (AMP) üretilerek üriner sahaya nötrofil göçüne neden

olur. Bu artan nötrofil üretimi hücre yüzey reseptörleri olan CXCR1 ve 2'nin expresse olmasına neden olur.

V.C. Patojenlerin Virülans Faktörleri

Patojenlerin virülans faktörleri, spesifik bir bakteri suşunun kolonize olması ve ardından idrar yolunu istila etmesi olasılığını artırır. Bu faktörler; α -hemolizin, M hemaglutinin, endotoksin, sitotoksik nekrotizan faktör 1, K kapsüler antijen, sert hücre duvarı, dış zar proteini TraT'ye bağlı serum direnç yeteneği, demir şelatlama yoluyla büyümeyi destekleyen aerobaktin ve yapışma kapasitesidir (45). Üropatojenik E. coli üzerinde tanımlanan üç farklı adezin türü, tip 1 pili (veya fimbria), P-fimbriae ve X-adhesinleri içerir. Bu adezinler, idrar akışının fışkırtma etkisine rağmen bakterilerin üroepitelyumdaki mukozal reseptörlere yapışmasını kolaylaştırır. Üroepitelyum istila edildiğinde, hücre içi bir biyofilm oluşur. Biyofilm, üropatojenik E. coli'yi konakçı bağışıklık sisteminden koruyabilir (35).

V.D. Genetik Faktörler

Tekrarlayan İYE ve renal skar oluşumuna genetik bir yatkınlık vardır. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu ve renal skarlaşmaya yatkınlık hastalarda gösterilmiştir. Genler arasında Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Ekleme / Silme (ADE I / D) geni, interlökin (IL) -8 reseptör CXCR1 ve CXCR2 genleri, IL-10-1082 A / G geni, ısı şoku proteini 72 (HSPA1B) geni, Dönüşüm Gelişme Faktörü (TGF)- β 1 geni, Toll-benzeri reseptör (TLR) yolu genleri ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) geni bulunmaktadır (46).

V.E. Risk Faktörleri

Tüm çocuklar İYE'ye duyarlı olsa da İYE riskini değiştiren özel durumlar vardır.

V.E.a. Neonatal ve İnfantlar: Yaşamın ilk birkaç ayında bebekler İYE için daha yüksek risk altındadır. Bu duyarlılık, tam olarak gelişmemiş bir bağışıklık sistemine bağlanmıştır (19,47).

V.E.b. Sünnet: Çalışmalar yaşamın ilk yılında sünnetsiz erkek çocuklarda İYE sıklığının arttığını, bakteriürinin, yaşamın ilk 6 ayında 10 ila 12 kat daha yaygın olduğunu göstermiştir (48).

V.E.c. Fekal Kolonizasyon ve Kabızlık: Çoğu İYE, üropatojenlerin fekal-perineal-üretal retrograd yükselişinden kaynaklanır. Kabızlık durumunda, dışkı bakteri yükü artar ve mesane boşalmasını geciktirebilir böylece İYE riskini artırabilir. Kabızlık tedavisi İYE azalmasına neden olabilir (19).

V.E.d. Fonksiyonel İdrar Yolu Bozuklukları: Disfonksiyonel eliminasyon sendromu veya nörojenik mesane durumunda olduğu gibi mesaneyi boşaltamama, sıklıkla idrar retansiyonu, üriner staz ve idrar yolunda bakterilerin yetersiz temizlenmesi ile sonuçlanır. Yetersiz boşalmaya bağlı olarak kronik olarak yükselmiş mesane basınçları da sekonder vezikoüretal reflüye (VUR) neden olabilir ve piyelonefritle ilişkili potansiyel böbrek hasarı riskini artırabilir (49).

V.E.e. İdrar Yolunun Anatomik Anomalileri: Üriner sistem anormallikleri obstrüksiyon veya idrar stazı ile sonuçlandığında, çocuklar üropatojenlerin yetersiz klirensi nedeniyle İYE'ye yatkındır. İdrar yolu anormallikleri ile ilişkili enfeksiyonlar genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda görülür. Bu anormallikleri erkenden tespit etmek çok önemlidir çünkü düzeltilmezlerse bakteri üremesi ve tekrarlayan İYE için bir rezervuar görevi görebilirler (50).

V.E.f. Sistemik Bozukluklar: Diyabet hastaları, bağışıklığı baskılanmış hastalar (HIV/AIDS, katı organ nakli alıcıları) ve orak hücre anemisi olan hastalarda İYE riski artmıştır (51).

V.E.g. Spinal Disrafizm: Miyelomeningoselli hastalarda tipik olarak İYE riskini artıran nöropatik mesaneler bulunur. Bu hastalar rutin olarak temiz aralıklı kateterizasyon uygular; doğru şekilde yapıldığında asemptomatik bakteriüri ile sonuçlanabilir, semptomatik (ateşli) piyelonefrit riskini azaltabilir (52).

V.E.h. Cinsel Aktivite: Genç kadınlarda İYE gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Cinsel aktivite ile İYE arasındaki kesin ilişki belirsiz olmasına rağmen, önerilen mekanizma, cinsel ilişki sırasında bağırsak veya vajinadan üretral meatusa bakterilerin doğrudan transferidir (53).

V.E.i. Bağışıklık Yanıtı: Doğuştan gelen bağışıklık yanıtı, mikrobiyal saldırıya ön savunma sağlar ve sonradan adaptif bağışıklık sisteminin aktivasyonuna yol açar. Doğuştan gelen immün mekanizmalardaki değişiklikler, hastaları İYE'ye yatkın hale getirebilir, üroepitelyal doku yıkımına, parankimal skarlaşmaya veya enfeksiyona yol açabilir. Sitokinleri ve doğuştan gelen bağışıklık yanıtı ile ilişkili transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmler, çocukluk çağı İYE yatkınlığı ile ilişkilidir (25).

VI. Klinik

İYE'si olan çocuklar genellikle yetişkin popülasyonda görülen karakteristik belirti ve semptomlarla ortaya çıkmayabilir. Kostovertebral açığı ve suprapubik hassasiyet pediatrik popülasyonda güvenilir işaretler olmadığı için fizik muayene de sıklıkla sınırlı değerdedir. İYE'li çocuklar için yaşa göre çeşitli klinik sunumlar vardır. Neonatal dönemde, gelişme geriliği, anoreksi, zayıf emme, kusma, yetersiz kilo alımı, ishal, sinirlilik, uyuşukluk, sıcaklık dengesizliği ve oligüri veya poliüri gibi yorumlanması zor olan belirsiz ve spesifik olmayan hastalık semptomlarına sahip olabilir (24,28). 8 haftadan küçük bebeklerde patolojik sarılık değerlendirmesinin İYE testinin bir parçası olması önerilmiştir. (54). Kötü kokulu idrar, İYE'nin yaygın olmayan, ancak daha spesifik bir semptomudur (28). Periferik dolaşım yetmezliği, letarji, apne nöbet veya metabolik asidoz gibi sepsis bulguları görülebilir. Hastada tıkanıklık olmadıkça septik şok olağandışıdır (20,25,55). Ancak İYE'li yenidoğanlarda, bakterilerin hematogen yayılımını düşündüren yüksek bir bakteriyemi olasılığı vardır (56).

2 yaşından küçük çocuklarda en sık görülen semptomlar ateş, kusma, iştahsızlık ve gelişme geriliğidir (57). Ateş bu yaş grubundaki tek İYE semptomu olabilir. Genel olarak, sıcaklığı $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olan bebeklerde İYE prevalansı, sıcaklığı $<39^{\circ}\text{C}$ olan bebeklere göre daha fazladır (58). Spesifik semptom ve belirtiler arasında ıslak çocuk bezi sayısında artış veya azalma, kötü kokulu idrar ve idrara çıkmada rahatsızlık yer alır (59). Zayıf veya damlayan idrar akımı, nörojenik mesane veya erkek çocuklarda posterior üretral valfler gibi alt idrar yollarında tıkanıklık olduğunu düşündürür (56).

Karın ağrısı ve ateş, 2 ila 5 yaş arasındaki çocuklarda en sık görülen semptomlardır. 5 yaşından sonra, ateş, titreme, kostovertebral açılma hassasiyeti, suprapubik ağrı, karın ağrısı, dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma hissi, bulanık idrar, kötü kokulu idrar, gündüz ıslatma, yeni başlayan gece enürezisi ve suprapubik hassasiyet gibi klasik alt ve üst üriner sistem semptomları daha sık görülür (31,60).

Yaştan bağımsız olarak, gamzeler, çukurlar veya sakral yağ yastığı açısından tüm çocukların sakral bölgeleri muayene edilmelidir, çünkü bu belirtilerin varlığı nörojenik mesane ile ilişkilidir. Tüm erkek çocuklarda epididimit veya epididimo-orşit olup olmadığını değerlendirmek için skrotal muayene yapılmalıdır. Gastrointestinal ve solunum yolu enfeksiyonları ile uyumlu belirti ve semptomlar sıklıkla İYE'li çocuklarda mevcuttur (26). Sonuç olarak, üriner sistem dışında güçlü bir enfeksiyon kanıtı olsa bile, ciddi hastalığı olan tüm çocuklarda İYE düşünülmelidir.

Tablo 2 : İYE düşündürülen semptom ve bulgular.

Yaş grubu	Semptom ve Bulgular			
	En sık		En az	
<3ay		Ateş Kusma Letarji İrritabilite	Beslenme bozukluğu Gelişme geriliği	Sarılık Hematüri Bulanık idrar
	≥3ay	Konuşamayan	Ateş	Karın ağrısı Yan ağrısı Beslenme bozukluğu
	Konuşan	Dizüri	Disfonksiyonel işeme Kontinansta değişiklikler Karın ağrısı Yan ağrısı	Ateş Halsizlik Kusma Hematüri Bulanık idrar

VII. Tanı

VII.A. İdrar Toplama Yöntemleri

İYE'nin kesin tanısı için idrar kültüründen en az bir üropatojenin izole edilmesi gerekir. Antimikrobiyal tedaviye başlanmadan önce alınması gereken idrar çeşitli yöntemlerle toplanabilir. Bu yöntemler arasında temiz yakalama, plastik torba, mesane kateterizasyonu ve suprapubik aspirasyon bulunur. Bu dört yöntemin değişken kontaminasyon oranları ve invazivliği vardır (55).

VII.A.a. Torba Yöntemi

Bebeklerde genital bölge cildinin sabunla ve sonrasında kuru bir spanç ile temizlenmesinden sonra steril idrar toplama torbası yapıştırılarak idrar örneği alınma şeklidir. İnvaziv olmaması ve elde edilmesinin kolay olması sebebiyle en çok tercih edilen yöntemdir (20). Bununla birlikte, özellikle kızlarda ve sünnetsiz erkeklerde periüretal flora tarafından kontaminasyona karşı hassastır ve en az güvenilen yöntemdir (31). İdrar torbası örneğinde negatif kültür güvenilir olmasına rağmen, bu teknik, periüretal flora ile

kontaminasyon nedeniyle %30 ila %85'lik bir yanlış pozitif oranına sahiptir (61). Bu nedenle, kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon yoluyla toplanan bir idrar örneği ile kültürün başka bir onayını gerektirir (62).

VII.A.b. Orta Akım Örneği

Dış genital organların uygun şekilde temizlenmesinden sonra elde edilen temiz bir orta akım idrar örneği, sfinkter kontrolü gelişmiş çocuklarda tanısal amaç için tatmin edicidir. Bu yöntemde periüretral ve üretral mikroorganizmalar ile bulaş riski fazladır. Temizleme ve işeme sırasında, kızlarda labiaları hafifçe ayırmak ve sünnetsiz erkeklerde sünnet derisini geri çekmek kontaminasyon riskini en aza indirilebilir (63). Tuvalet eğitimi tamamlamış çocuklarda tüm kılavuzlar idrar tetkikinin orta akım idrarı teklinde alınmasını önermektedir (64).

VII.A.c. Mesane Kateterizasyonu ile Alınan İdrar

Hastanın yaşına ve kilosuna uygun olarak seçilen fleksibl kateter ile genital bölge povidon-iyodin solüsyonu ile temizlendikten sonra üretradan girilerek mesaneden idrar alınması işlemidir. Özellikle infantlarda ve tuvalet eğitimi tamamlamamış çocuklarda idrar alımı için genellikle ilk tercih edilen yöntem mesane kateterizasyonudur (64).

VII.A.d. Suprapubik Aspirasyon Yöntemi

Suprapubik aspirasyon (SPA), şiddetli fimozisi olan erkek çocuklarda, labial yapışıklıkları sıkı olan kızlarda ve dış genital enfeksiyon veya karmaşık genital anormalliklerin varlığı durumunda, perine florası ile kontamine olmayan idrar elde etmek için altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir (65,66). SPA yöntemi ile alınan kültürde 1 CFU/mL üreme bile anlamlı kabul edilir. Koagülopatisi veya karın duvarı defekti olan çocuklarda kontrendikedir (55). Başarısızlıkların çoğu mesanede idrar olmamasından kaynaklandığından, yakın zamanda işemiş bir bebekte suprapubik aspirasyon yapılmamalıdır. Mesanenin yeterince dolu olduğundan emin olmak ve karın duvarı ile mesane arasındaki yapıların görüntülenmesini sağlamak için ultrasonografik kılavuz kullanıldığında başarı oranı daha yüksektir. Suprapubik aspirasyonun

komplasyonları arasında geçici hematüri ve nadiren diğer abdominal organların delinmesi yer alır (67).

VII.B. Tam İdrar Tetkiki ve İdrarın Mikroskopik İncelemesi

İdrarın mikroskopik olarak incelenmesi kesin İYE tanısı koydurmamakla birlikte tanıya yardımcıdır. Alınan idrar direkt lama koyularak incelenebileceği gibi santrifüj edilerek de incelenebilir.

VII.B.a. İdrar Dansitesi

İdrarın ozmolalitesi, eşit hacimde damıtılmış suyun ağırlığına kıyasla çözeltinin ağırlığı olarak tanımlanan idrar özgül ağırlığı ölçülerek çıkarılabilir. İdrar özgül ağırlığı genellikle ozmolaliteye göre değişir ve idrar ozmolalitesindeki her 35 ila 40 mosmol/kg artış için yaklaşık 0.001 artar. Bu nedenle, 280 mosmol/kg'lık bir idrar ozmolalitesi (bu, normal plazmaya izosmotiktir veya "izostenürik") genellikle 1.008 veya 1.009'luk bir idrar özgül ağırlığı ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bu önlemler arasında önemli bir fark vardır: İdrar ozmolalitesi, idrardaki partikül sayısı (örneğin, üre, sodyum, potasyum) ile belirlenirken, özgül ağırlık, idrardaki partiküllerin hem sayısı hem de boyutu ile belirlenir. Bu, idrarda glikoz veya radyokontrast madde gibi büyük moleküller olduğunda klinik olarak önemli hale gelir. Hipostenürik idrar 1010 altındaki dansiteyi, izostenürik idrar 1010-1025 arası dansiteyi ve hiperstenürik idrar ise 1025 üzeri dansiteyi tanımlar. Özgül ağırlık ≤ 1.003 , maksimum seyreltik idrarın (≤ 100 mosmol/kg) göstergesidir (68).

VII.B.b. İdrar pH'sı

pH olarak ifade edilen idrar hidrojen iyonu konsantrasyonu, idrarın asitlenme derecesini yansıtır. Fizyolojik idrar pH'ı, sistemik asit-baz dengesine bağlı olarak 4,5 ile 8 arasında değişir. İdrar pH'ı en sık klinik olarak metabolik asidozlu hastalarda kullanılır. Asidemiye uygun böbrek yanıtı, idrar pH'ının 5'in altına düşmesiyle birlikte idrar asit atılımını arttırmaktır. Daha yüksek bir değer renal tübüler asidozun varlığını düşündürür.

Bazı ortamlarda, idrar pH'ı böbrekler tarafından asit atılımının göstergesi değildir. Örnek olarak, oda sıcaklığında beklemiş idrarda ve

Proteus mirabilis gibi üreaz üreten herhangi bir patojenle enfeksiyon, idrar asitlenmesi normal olsa bile idrar pH'nın 8'in üzerinde olmasına neden olabilir (68).

VII.B.c. Lökosit ve Bakteri

Piyüri ve bakteriüri İYE'nin iki önemli bulgusudur. Santrifüj edilmiş idrarda mikroskop ile 40 kat büyütmede, her alanda 5'ten fazla lökosit görülmesi veya santrifüj edilmemiş idrarda 10/mm³ lökosit olması piyüri anlamına gelir ve İYE açısından şüphelidir. Bakteriüri olmasına rağmen hastaların yaklaşık yarısında piyüri olmayabilir. Dehidrasyon, ateş, ağır egzersiz, böbrek taşı, Kawasaki hastalığı, renal tüberküloz gibi durumlarda idrar kültüründe üreme olmadan piyüri saptanabilir.

VII.B.d. Protein

Geçici (fonksiyonel) proteinüri geçicidir ve tetikleyici faktör ortadan kalktığında veya ortadan kalktığında ortadan kalkar. Geçici proteinüri ateş, egzersiz, stres veya soğuğa maruz kalma ile ortaya çıkabilir. Herhangi bir patoloji olmayan kişilerde uzun süre ayakta durma sonrası ortostatik proteinüri görülebilir. Bunların dışında hipertiroidi, emosyonel stres, konjestif kalp yetmezliği ve nöbetlerde de proteinüri görülebilir. Normalde idrarda protein atılımı 0-4 mg/m²/gün olup, 4-40 mg/m²/gün protein atılımı nefritik, 40mg/m²/gün'den fazla protein atılımı nefrotik düzeyde proteinüri olarak tanımlanır. İdrar testlerinde ölçülen esas protein albumindir. Asemptomatik proteinüri, çocukların %0,6'sı ile %6,3'ünde görülebilir. Proteinüri saptanan çocuklarda böbrek veya sistemik hastalık için başka bir test yapılmadan önce idrar tetkikinin tekrarlanması önermektedir (69).

VII.B.e. Glukoz

Glikozüri, normal plazma glikoz konsantrasyonuna rağmen böbreğin proksimal tübülde filtrelenmiş glikozu yeniden ememesinden veya yüksek plazma glikoz konsantrasyonlarının renal tübüllerin glikozu yeniden emme kapasitesini aşmasıyla ilgili bir taşma senaryosundan kaynaklanabilir. Normal

böbrek fonksiyonu olan hastalarda, plazma glukoz konsantrasyonu 180 mg/dL'yi (10 mmol/L) geçene kadar genellikle önemli glikozüri oluşmaz.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ve gebelikte hiperglisemi olmaksızın glukozüri görülebilir. Bu durumda glikozüri, fosfatüri (hipofosfatemiye yol açar), ürikozüri, renal tübüler asidoz ve aminoasidüri dahil olmak üzere proksimal tübüler disfonksiyonun ek belirtileriyle birlikte bulunabilir. Bu bulgular Fanconi sendromu olarak adlandırılır ve multipl miyelom, ağır metal maruziyeti ve tenofovir, lamivudin, sisplatin, valproik asit ve aminoglikozitler gibi belirli ilaçlarla tedavi gibi çeşitli rahatsızlıklardan kaynaklanabilir (70).

VII.B.f. Nitrit

İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan en yaygın mikroorganizmalar olan gram negatif idrar patojenleri, idrar nitratını nitrite dönüştüren nitrat redüktaz enzimini geliştirir. Böylece idrardaki besin artığı olan nitrat, nitrat redüktaz enzimi ile normalde idrarda bulunmayan nitrite indirgenir. Bu nedenle, nitrit pozitif idrar, altta yatan bakteriüriyi gösterebilir. İYE esnasında nitritin pozitif olabilmesi için nitrat içeren besinlerin tüketilmiş ve idrarın en az 4 saat mesanede beklemiş olması gerekmektedir. Bu yüzden sabah saatlerinde alınan idrarda nitrit pozitifliği, gün içinde herhangi bir vakitte alınan idrardan daha fazla görülür (71). Nitrit testinin özgüllüğü yaklaşık %98 ve duyarlılığı %53'tür. Yanlış negatif reaksiyonlar, yetersiz diyet nitratından, mesanenin sık boşalması nedeniyle nitratın nitrite dönüştürülmesi için yetersiz zamandan, nitratı indirgemeyen bakterilerin neden olduğu enfeksiyondan, bakteriyel metabolizmayı inhibe eden antimikrobiyalardan, büyük miktarda seyreltik idrardan veya idrarda askorbik asitten kaynaklanabilir (72).

VII.B.g. Lökosit Esteraz

Parçalanmış ve sağlam, nötrofiller ve makrofajlar tarafından salınan lökosit esteraz, beyaz kan hücrelerinin (WBC'ler) varlığının bir göstergesidir. LE pozitifliğinin İYE'yi belirlemedeki duyarlılığı %83, özgüllüğü %78'dir. Bununla birlikte, konsantre bir idrar hücre lizisini engelleyebilir ve bu nedenle yanlış negatif sonuç verebilir. Proteinüri ve glukozüri yalancı negatif sonuca

yol açabilir. Kawasaki hastalığı, hiperkalsiüri, gastroenterit ve apandisit gibi diğer durumlarda idrarda lökositler bulunabileceğinden bu durumlarda pozitif bir lökosit esteraz testi tanısalsal değildir (25,68).

VII.C. İdrar Kültürü

Mikroskobik veya otomatik idrar tahlili sonuçları negatif olan hastalarda, ateş veya inflamatuvar belirtilerin alternatif bir nedeni varsa idrar kültürü gereksizdir. Ancak, idrar analizi İYE'yi destekliyorsa (piyüri ve/veya bakteriüri), idrar kültürü ile İYE'nin doğrulanması gerekir. AAP ve İtalyan kılavuzuna göre İYE tanısını koymak için enfeksiyonu gösteren idrar analizi bulguları ile beraber kateterizasyon veya SPA yoluyla elde edilen idrar örneğinin kültüründe bir üropatojenin en az 50000 CFU/mL üremesine ihtiyaç duyulmaktadır. National Institute For Health and Clinical Excellence (NICE) kılavuzu 2017 güncellemesine göre idrar kültüründe suprapubik aspirasyon ile alınan idrarda >1000 CFU/mL, transüretal mesane kateterizasyonu ile alınan idrarda >10000 CFU/mL, temiz orta akım idrarında >100000 CFU/mL, poşet ile alınan idrarda >100000 CFU/mL olması idrar yolu enfeksiyonu için kabul edilir ve İYE tanısı koymak için altın standarttır (64).

VII.D. Görüntüleme

5 yaşından küçük tüm çocuklar ile 5 yaşından büyük işeme bozukluğu olan tüm çocuklar ve febril ya da tekrarlayan İYE geçiren kız çocukları, tekrarlayan İYE veya böbrek hasarı riskini artıran yapısal veya işlevsel anormallikleri tanımlamayı amaçlayan bir veya daha fazla görüntüleme çalışması ile araştırılmalıdır. Hastanın yaşına, cinsiyetine, enfeksiyonun yerine ve şiddetine bağlı olarak yapılan çeşitli sonografik, radyografik ve sintigrafik yöntemler vardır.

VII.D.a. Ultrasonografi

İYE'li çocukların incelenmesinde, noninvaziv, güvenli, gerçekleştirmesi kolay ve radyasyon içermemesinden dolayı, böbrek ve mesane ultrasonografisi, idrar yolunun görüntülenmesi için tercih edilen yöntemdir (66,73,74). Böbrek ve mesane ultrasonunda mesaneyi yeterince

doldurmak için hidrasyon esastır. Böbrek ve mesane ultrasonu böbrek boyutunu, şeklini ve konumunu, böbrek parankimini, üreterlerin duplikasyonunu ve dilatasyonunu, obstrüktif üropatiyi ve mesanenin yapısal anormalliğini tanımlayabilir. Renal ultrasonografi ayrıca, renal veya perirenal apse veya pyonefrozu tanımlayabilir. 2 yaşından küçük ateşli idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda, her yaşta tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda ve palpe edilebilen abdominal kitle, anormal işeme, hipertansiyon, hematüri, standart antimikrobiyal tedaviye yanıtız İYE'si bulunan çocuklarda üriner sistem ultrasonografisi düşünölmelidir. Ultrasonografi enfeksiyonu lokalize etmek veya vezikoüreterik reflü saptamak için hassas bir yöntem değildir. Bununla birlikte, renal skar riskinin tahmin edilmesinde faydalıdır. Akut ve standart antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen hastalıkta, idrar yolu tıkanıklığını veya böbrek apsesini ekarte etmek için mümkün olan en kısa sürede üriner sistem ultrasonografisi yapılmalıdır. Aksi takdirde, renal inflamasyona sekonder yanlış pozitif sonuç riskini azaltmak için prosedür 1 ila 2 hafta sonra yapılmalıdır. USG'nin sınırlamaları, ekipmana ve uygulayıcıya bağımlılık ve böbrek fonksiyonu hakkında veri elde etmenin imkansızlığıdır (74).

VII.D.b. Direkt Üriner Sistem Grafisi

Taş, nefrokalsinozis ve vertebra anomalileri gösterilebilir. Kolay ulaşılabilir, ucuz ve noninvazivdir. Ancak radyasyon içermektedir.

VII.D.c. Voiding Sistoüretrografi

Voiding sistoüretrogramı (VSUG) vezikoüreterik reflü için altın standart tarama testidir (4). Ayrıca, posterior üretral valfleri, üreteroselleri, obstrüktif üropatileri ve üretra, üreter ile mesanenin diğer anormalliklerini (örn., mesane divertikülleri veya trabekülasyonları) gibi patolojilerin saptanmasında kullanılır ve disfonksiyonel işemenin varlığına dair ipuçları sağlar (75). İYE'li çocukların %25-30'unda vezikoüreterik reflü olduğu gösterilmiştir. İnvaziv, maliyetli ve radyasyon içermesi dezavantajlarıdır. NICE kılavuzuna göre VSUG, 6 aydan küçük çocuklarda atipik veya tekrarlayan İYE durumunda; 6 ay-3 yaş arası çocuklarda USG'de üriner sistem dilatasyonu, ailede VUR öyküsü ve atipik İYE

varlığında önerilmekteyken, 3 yaş üstüne önerilmemektedir (76). Voiding sistoüretrogramı genellikle ateşli İYE'den 4-6 hafta sonra planlanır. Hem enfeksiyonun retrograd ilerlemesini önlemek hem de İYE sırasında geçici VUR görülebildiğinden yanlış tanıyı önlemek için işlem asemptomatik dönemde uygulanmalıdır (66). Voiding sistoüretrogramından sonra İYE riski vardır (77).

VII.D.d. Manyetik Rezonans Ürografi (MRI)

Anatomik detayların radyasyon olmadan görüntülenmesi sağlayan yeni bir yöntemdir, geleneksel tanı yöntemlerinin yerini alması beklenmektedir. Gadolinyum ile güçlendirilmiş dinamik MRI, yenidoğanlarda idrar yolunun daha iyi değerlendirilmesine olanak tanır ve kortikal geçiş sürelerini de ölçerek tıkanıklığı dinamik olarak değerlendirmeye yardımcı olur. Çekim süresinin uzun ve pahalı olup küçük bebeklerde sedasyon gerektirmesi dezavantajlarıdır (78,79).

VII.D.e. Dimerkaptosüksinik Asit ile Statik Böbrek Sintigrafisi (DMSA)

DMSA böbrek taraması, Teknesyumla işaretlenmiş radyoizotopik maddenin renal parankim tarafından yakalanması için intravenöz yoldan hastaya verilerek, İYE sırasında veya kısa bir süre sonra piyelonefrit alanlarını ve böbrek skarını belirlemek için kullanılır (80). DMSA taraması, %86 duyarlılık ve %91 özgüllük ile İYE sonrası akut parankimal hasarı saptamak için hassas bir testtir. İYE sonrası renal skarın gösterilmesi için 4-6 ay sonra yapılması önerilir. Tübüler fonksiyon hakkında bilgi vermez. DMSA, tekrarlayan ateşli İYE geçiren, USG'de 3.-5.derece arası VUR görülen ve atipik İYE geçiren çocuklarda renal parankimal skarı göstermek için kullanılır (81).

VIII. Nötrofil Jelatinazla İlişkili Lipokalin (NGAL)

Yararlı, invaziv olmayan ve kullanışlı biyobelirteçlerden biri olan nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL), İYE teşhisi için yeni ortaya çıkan bir

gösterge'dir. Lipokalin süper ailesinin bir üyesi olan NGAL, nötrofillerde ve böbreğin toplama kanalındaki α -interkalasyonlu hücreler de dahil olmak üzere diğ'er birçok insan dokusunda bulunan bir proteindir. NGAL, doğal bağışıklık sisteminin bir bileşeni olarak kabul edilir ve bakteri üremesini engeller. NGAL ekspresyonu, böbrek dahil olmak üzere hasarlı epitel hücrelerinde önemli ölçüde indüklenir. Normal koşullar altında idrar ve serumdaki NGAL seviyeleri düşüktür ve sağlıklı insanların plazmasında ortalama seviye 72 ng/ml (aralık 40-109 ng/ml) dir (84). Ancak özellikle gram-negatif İYE ile hücre hasarına yanıt olarak hızla yükselir. Bu nedenle, NGAL, İYE'nin erken teşhisi için büyük bir potansiyele sahiptir. Literatürde NGAL'in 2 formu vardır: plazma NGAL (pNGAL) ve idrar NGAL (uNGAL). pNGAL, sistemik inflamasyonların bir sonucu olarak nötrofiller tarafından salgılanır ve uNGAL genitoüriner epitel hasarına özgüdür (82).

NGAL, sadece ekstrasellüler transport proteinleri (örn: retinol bağlayıcı protein, yağ asidi bağlayıcı protein) olarak görev aldığı düşünölen, son zamanlarda biyolojik fonksiyonlarının koku almadan, prostaglandin sentezine kadar uzanan büyük bir fonksiyonel çeşitlilik gösterdiği netleşmiş olan lipokalin (lipocalin 2 - lcn2) süper ailesinin bir üyesidir (83).

İnsan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), kromozom lokusu 9q34.11'de bulunan bir gen tarafından kodlanan moleküler kütlesi 25 kDa olan ve 178 amino asitlik polipeptit zincirinden oluşan bir glikoproteindir. NGAL geninin en az beş fonksiyonel transkript (yani proteine çevrilmiş mRNA'lar) üreten yedi ekzonu vardır ve bunların en yaygını 178 amino asit salgılanan proteini kodlar (84). NGAL'sinin protein dizisinin biyoinformatik analizi, iki ana özelliği ortaya çıkarır: 20 amino asitlik bir N-terminal sinyal peptidi ve moleköl uzunluğunun çoğunu oluşturan bir lipokalin alanı (amino asitler 48-193). Lipokalin alanı (lipokalin kıvrımı olarak da adlandırılır), lipokalin ailesinin karakteristik özelliğidir ve küçük lipofilik ligandlara (retinoidler, steroidler ve demir dahil) bağlanan ve bunları taşıyan ligand bağlama bölgesini içerir. Ek olarak, ikinci bir lipokalin alanına (lipokalin-2 olarak adlandırılır) sahiptirler (85).

Başlangıçta nötrofil lizozomlarında bulunmasıyla karakterizeyken, değişken derecelerde NGAL gen ekspresyonu, uterus, prostat, tükürük bezleri, akciğer, trakea, mide, kolon ve böbrek gibi insan dokularında da gösterilmiştir. Enfeksiyon, inflamasyon, neoplazi, iskemi gibi durumlarda stres altındaki hücrede NGAL ekspresyonu ve sekresyonu artmaktadır (86).

Radyolojik kontrasttan ameliyat sonrası strese kadar çeşitli nedenlere bağlı akut böbrek hasarı, böbreklerde NGAL ekspresyonunda önemli bir artışa neden olabilir. Akut böbrek hasarlı tüm kritik hastaların yaklaşık %6'sı, diyaliz veya böbrek nakli şeklinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyar. Bu hastalarda mortalite %60'a kadar çıkabilmektedir. Akut böbrek hasarının erken teşhisi şu anda böbrek hasarının bir belirteci olarak kreatinin duyarlılığının zayıf olması nedeniyle sınırlıdır. NGAL seviyelerinin Akut böbrek hasarının şiddeti ile pozitif korelasyon göstermesi NGAL'in böbrek hasarı olan hastalarda yeni bir erken tanı ve prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir (87).

Bir demir taşıyıcı protein olan NGAL, bakteriyel enfeksiyona karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde önemli bir role sahiptir. Enfeksiyon sırasında bakteriler, konak içinde metabolizma ve büyüme için demire ihtiyaç duyar. NGAL'in enfekte konağın aktif nötrofilleri tarafından salındığı ve ortamdaki demiri tüketen bakteriyel demir alımını önlediği ve böylece bakteri üremesini azalttığı gösterilmiştir. Enfeksiyonun erken evresinde bakterileri uzaklaştırmak için immün yanıtın bir parçası olarak NGAL ekspresyonu artar. Enfeksiyonun erken evresinde pik üriner NGAL seviyesi görülmektedir. Bu nedenle, artan üriner NGAL seviyesinin çocuklarda İYE'nin hassas bir belirteci olabileceği düşünülmektedir (88).

IX. Heparin Bağlayıcı Protein (HBP)

Heparin bağlayıcı protein (HBP), Azurosidin veya 37 kDa (CAP37) katyonik antimikrobiyal protein olarak da adlandırılan, ilk olarak 1984 yılında izole edilmiş, 19. kromozomun kısa kolundan sentezlenen, serin proteaz gen

ailesinden bir proteindir. Aktif serin ve histidin kısımları değiştirilmiş olmasından dolayı gerçek bir serin proteaz değildir. HBP nötrofil granülleri içinde yer almaktadır ve antimikrobiyal bir proteindir (89).

Hem antimikrobiyal hem de immün modüle edici aktivite gösteren, topluca alarminler olarak adlandırılan, defensinler veya LL-37 gibi diğer nötrofil granül proteinlerinden farklı olarak, nötrofil aktivasyonunu takiben sadece sınırlı ekzozitoza maruz kalan defensinler veya LL-37'nin aksine, HBP hücre dışı ortama neredeyse tamamen boşaltılır. HBP iki farklı granül alt grubunda, azurofilik/birincil granüllerde ve salgı veziküllerinde depolanır. Bunlardan ilki, düşük bir salım eğilimi ile oldukça inert iken, ikincisi nötrofil aktivasyonu üzerine hızla mobilize edilir. HBP, salgı veziküllerinden çevreye salgılanan tek granül proteindir (90). Yakın akrabaları katepsin G, nötrofil elastaz ve proteinaz-3'ün aksine, katalitik üçlüdeki His ve Ser kalıntılarının yer değiştirmesinden dolayı HBP proteolitik olarak inaktiftir.

Enflamasyonun oluşum aşamasında, nötrofiller genellikle monositlerden önce toplanır. HBP, nötrofilden monosit akışına geçişte önemli bir rol oynar. Göç eden nötrofillerden salgılanan HBP, endotelial glikokaliksle bağlanır ve kan dolaşımındaki lökositlere sunulur. HBP endotel boyunca yuvarlanan monositleri aktive eder ve monosit yapışmasını indükler. Monositlerin yapışmasını, transendotelial ekstrasözasyon ve yaralanma bölgesine yönlendirilmiş göç takip eder (91). Diğer nötrofil türevli antimikrobiyal polipeptitler gibi, HBP de monositleri çeker. HBP'nin monosit çekme yeteneği, güçlü bir monosit kemotaktik migrasyon artırıcısı olan formil-metionil-lösil-fenilalanin (fMLP)'nininkinin yaklaşık %80-100'ü kadardır (92). HBP, vasküler geçirgenlik ve kemotaksis indüksiyonu gibi güçlü proinflamatuar fonksiyonları ile karakterize edilen, bulaşıcı hastalıklar ve kronik inflammatuar süreçlerde önemli bir rolü olan Gr1 + monositlerini spesifik olarak çekmektedir (93). HBP proinflamatuar süreçlerden bazılarını kısmen kontrol etmektedir.

Heparin bağlayıcı protein, klinik deneylerde farklı bakteriyel enfeksiyonlar için bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Plazma, beyin omurilik sıvısı ve cilt biyopsilerinde artan HBP değerleri sırasıyla şiddetli

sepsis, bakteriyel menenjit ve streptokok deri enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bir pediatrik popülasyonda üriner HBP'yi ölçen bir çalışma, artan seviyelerin İYE ile ilişkili olduğunu göstermiştir. En ilginç sonuçlardan biri, HBP'nin WBC ile karşılaştırıldığında İYE için daha yüksek bir özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olmasıdır (94).

GEREÇ VE YÖNTEM

“İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Heparin Bağlayıcı Protein ve Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalinin Tanıdaki Yeri” isimli çalışmamız, Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07 Temmuz 2021 tarih ve 2021-9/20 nolu kararı alındıktan sonra, prospektif ve tek merkezli olarak yapıldı. Maddi yönden destek amacıyla kurum içinden Bilimsel Araştırma Proje desteği alındı.

1 Ağustos 2021-1 Mayıs 2022 arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalı'nda yaptığımız çalışmada Çocuk Acil Servis, Çocuk Nefroloji Poliklinik, Çocuk Genel Poliklinik başvurusu olan veya Çocuk Nefroloji servisine yatırılan, 3 ay – 5 yaş arası, ateş, karın ağrısı, bulantı-kusma, idrar yaparken yanma, idrarda kötü koku, renk değişikliği, suprapubik ya da kostovertebral hassasiyet, huzursuzluk gibi idrar yolu enfeksiyonu semptomu olan hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı. Hastaların semptomları sorgulandı, fizik muayenesi detaylı bir şekilde yapıldı. Hastaların ateşi ölçüldükten sonra değerler hasta dosyasına kaydedildi. Hastaların semptomlar başlamadan önce antibiyotik kullanmadığı teyit edildi. Yakın zamanda antibiyotik kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hemogram, üre, kreatinin, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, C-reaktif protein (CRP), Prokalsitonin tetkikleri istendi. Hasta yakınlarına bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam imzalatıldı. Rutin idrar tetkikleriyle beraber NGAL ve HBP değerlendirebilmek için idrar kontrolü olan hastalardan orta akım idrarı ile, idrar kontrolü olmayan hastalardan sonda ile 10 mililitre(ml) idrar örneği alındı.

Çalışmamızda kullandığımız laboratuvar verileri rutin tetkikler üzerinden elde edilirken, üriner NGAL ve HBP düzeyi standart ELISA çalışma prensipleri uygulanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Hastalar; hasta grubu (Grup 1) ve hasta-kontrol grubu (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı.

Grup 1 (n:55): 3 ay-5 yaş arası, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış, ateş, dizüri, hematüri, karın ağrısı, bulantı, kusma, kötü kokulu idrar, huzursuzluk, suprapubik veya kostovertebral hassasiyeti gibi idrar yolu enfeksiyonu semptomları ile çocuk acil servise, çocuk nefroloji servisine, çocuk genel poliklinik ya da çocuk nefroloji polikliniğine başvuru, yakın zamanda tedavi dozunda antibiyotik almamış olma hasta grubunda araştırmaya dahil olma kriterleriydi. İdrar kültürü pozitif olanlar ve idrar kültürü anlamsız saptanmasına rağmen İYE semptomları olan ve laboratuvar bulguları İYE ile uyumlu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. (İdrar kültürü anlamlı olan 32 hasta, idrar kültürü negatif olan 23 hasta). İdrar kültürü pozitif ve negatif olan hastalar tek bir grup olarak değerlendirildi. Modifiye Jodal kriterlerine göre 38,5⁰C üzerinde ateş, lökositoz, CRP ve sedimentasyon yüksekliği olması, böbrek konsantrasyon yeteneğinin azalması, kostavertebral açı hassasiyeti, DMSA değişikliklerinden en az üç kriteri sağlayan hastalar klinik olarak akut piyelonefritle uyumlu olarak değerlendirildi. 3 ay altı ve 5 yaş üstünde olmak, yakın zamanda antibiyotik tedavisi almış olmak, hastanın ateş, karın ağrısıyla birlikte ishal gibi gastroenterite bağlı semptomlarının eşlik etmesi hasta grubunda dışlanma kriterleriydi.

Grup 2 (n:25): 3 ay-5 yaş arası olmak, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olma, çocuk nefroloji polikliniğine veya çocuk genel polikliniğine, ateş, dizüri, hematüri, kötü kokulu idrar, suprapubik veya kostovertebral hassasiyeti gibi idrar yolu enfeksiyonu semptomlarına benzer şikayetlerden farklı şikayetlerle (baş ağrısı, büyüme geriliği, kilo alma-kilo alamama, çok su içme, konvulziyon, epigastrik ağrı, kas ağrısı gibi) başvurma, rutin kan veya idrar tetkiki alınması hasta-kontrol grubunda araştırmaya dahil olma kriterleriydi. 3 ay altı ve 5 yaş üstünde olmak, idrar yolu enfeksiyonuna ya da diğer enfeksiyonlara benzer semptomların olması hasta kontrol grubunda dışlanma kriterleriydi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan alınan 10 cc idrar dakikada 2000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı ayrı ependorf tüplerine aktarılarak -70°C'de saklandı. Çalışma günlerinde tüm idrarlar oda ısısına getirildi. NGAL ve HBP seviyeleri, "Enzyme-linked immune sorbent assay based on biotin double antibody sandwich technology to assay" yöntemiyle ölçüldü (Bioassay Technology Laboratory Ltd. Elisa kit).

İdrar NGAL düzeyleri, BT lab Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kit (Cat.No: E1719Hu) ile biyokimya laboratuvarı tarafından kılavuzda önerilen protokole göre ölçüldü. Standart ELISA çalışma prensipleri uygulandı. Elde edilen sonuçların birimi ng/ml olarak değerlendirildi. Kitin ölçüm aralığı 5ng/ml ile 600ng/ml arasında idi ve duyarlılığı 2,01 ng/ml idi.

İdrar HBP düzeyleri, BT Lab Human Azurocidin-Heparin Binding Protein Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Cat. No: E4528Hu) ile biyokimya laboratuvarı tarafından kılavuzda önerilen protokole göre ölçüldü. Standart ELISA çalışma prensipleri uygulandı. Elde edilen sonuçların birimi ng/ml olarak değerlendirildi. Kitin ölçüm aralığı 0.1 ng/ml ile 40ng/ml arasında idi ve duyarlılığı 0,05 ng/ml idi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada nitel değişkenler yüzde ve frekans ile nicel değişkenler ise ortalama ve standart sapma (SS) değerleri ile özetlendi. İki nitel değişken arasındaki ilişki ve fark kontrolü ki-kare analizi ile gerçekleştirildi. Bağımsız iki grup karşılaştırılmasında parametrik koşulların sağlandığı durumda t-testi, sağlanmadığı durumda ise Mann Whitney U testi uygulandı. Bazı değişkenlerin tanı koyma yeterliliklerinin incelenmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi uygulandı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki parametrik koşullar sağlandığında Pearson, sağlanmadığı durumda ise Spearman ilişki analizi ile gerçekleştirildi. ROC analizi için R Studio yazılımından yararlanıldı. Diğer analizler için ise SPSS 25 programı kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre incelenmesi.

Hasta/Kontrol	Yaş Grupları		Toplam	
	2yaş-5yaş	3ay-2yaş		
Hasta	n	29	26	55
	%	0.53	0.47	1
Kontrol	n	10	15	25
	%	0.40	0.60	1

Tablo 3’de hasta ve kontrol gruplarının yaş gruplarına göre incelenmesi verilmiştir. Tablo 3’e göre, hasta grubundaki bireylerin %53’ü 2yaş-5yaş grubunda yer alırken %47’si 3 ay- 2 yaş grubunda yer almaktaydı. Kontrol grubundaki hastaların %40’ı 2 yaş-5 yaş grubunda yer alırken %60’ı 3 ay- 2 yaş grubunda yer almaktaydı.

Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre incelenmesi.

Hasta/Kontrol	Cinsiyet		Toplam	
	Erkek	Kadın		
Hasta	n	26	29	55
	%	0.47	0.53	1
Kontrol	n	15	10	25
	%	0.60	0.40	1

Tablo 4’de hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımı incelendi. Buna göre, hasta grubundaki bireylerin %47’si, kontrol grubundaki bireylerin ise %60’ı erkeklerden oluşmaktaydı.

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının WBC, NEU, ÜRE, KREATİN, CRP, HBP ve NGAL değerlerinin karşılaştırılması.

Hasta/Kontrol	Parametreler							
		WBC	NEU	ÜRE	KREATİN	CRP	HBP	NGAL
Hasta	Ortalama	12168.89	6136.11	25.55	0.47	29.25	16.61	151.77
	SS	5396.25	4645.51	16.14	0.22	60.18	3.65	36.97
Kontrol	Ortalama	10105.20	4144.00	23.56	0.36	0.60	7.62	75.46
	SS	3990.36	3602.50	6.98	0.06	2.12	1.76	9.95
p-değeri		0.038	0.096	0.835	0.001	0.001	<0.001	<0.001

Tablo 5'te hasta ve kontrol gruplarının ortalama WBC, NEU, üre, kreatin, CRP, HBP ve NGAL değerleri karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda ortalama NEU ($p=0.096$) ve üre ($p=0.835$) değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsızdı.

Hasta ve kontrol grupları arasında HBP değerleri arasındaki ortalama farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hasta grubunun ortalama HBP değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Hasta ve kontrol grupları arasında NGAL değerleri arasındaki ortalama farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Hasta grubunun ortalama NGAL değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Hasta ve kontrol grupları arasında WBC değerleri arasındaki ortalama farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.038$). Hasta grubunun ortalama WBC değeri kontrol grubuna göre daha yüksektir.

Hasta ve kontrol grupları arasında kreatin değerleri arasındaki ortalama farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Hasta grubunun ortalama kreatin değeri kontrol grubuna göre daha yüksektir.

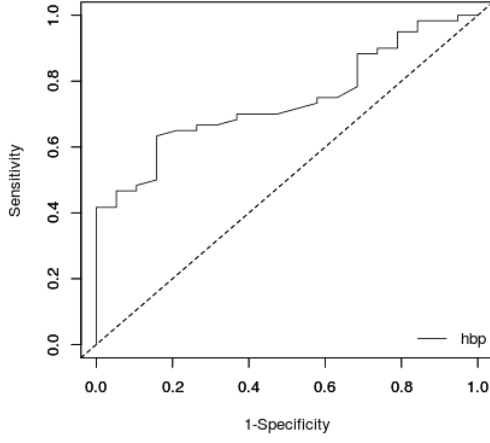
Hasta ve kontrol grupları arasında CRP değerleri arasındaki ortalama farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Hasta grubunun ortalama CRP değeri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

Tablo 6: HBP düzeylerinin nitrit, silendir, LE ve idrar kültürü pozitifliğinde tanı değişkeni olarak kullanılmasının ROC analizi ile incelenmesi.

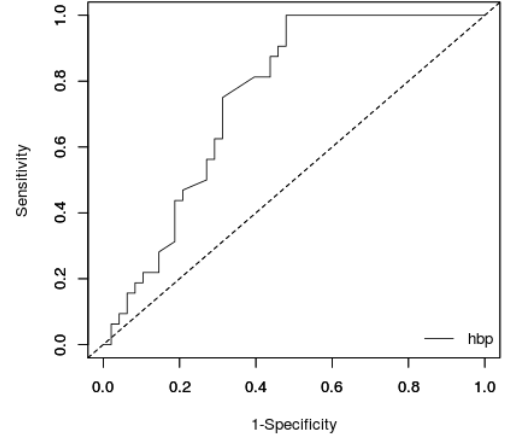
Değişkenler	AUC	SH	Alt Sınır	Üst Sınır	z	p-değeri
İdrar Kültürü	0.752	0.053	0.647	0.858	4.707	<0.001
LE	0.843	0.052	0.742	0.944	6.660	<0.001
Nitrit	0.669	0.075	0.520	0.818	2.225	0.026
Silendir	0.739	0.057	0.628	0.851	4.206	<0.001

Tablo 6'da HBP düzeylerinin nitrit, silendir, LE ve idrar kültürü pozitifliğinde tanı değişkeni olarak kullanılıp kullanılamayacağı ROC analizi ile incelenmiş olup AUC (area under curve, eğri altında kalan alan), standart hata (SH), AUC değeri için alt ve üst sınır değerleri ile z değerleri ve bu değere karşılık gelen p değerleri verilmiştir.

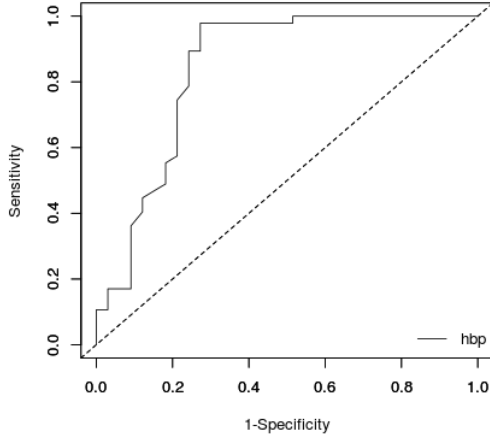
Elde edilen sonuçlara göre HBP düzeyleri idrar ($p<0.001$), LE ($p<0.001$), nitrit ($p=0.026$) ve silendir ($p<0.001$) pozitifliği için istatistiksel olarak anlamlı bir tanı değişkeni olarak saptandı. AUC değerinin alabileceği minimum değer 0.5, maksimum değeri ise 1'dir. AUC değeri 0.7-0.8 aralığında ise kabul edilebilir, 0.8-0.9 aralığında iyi, 0.90 ve üzeri olduğu durumda ise çok iyi olarak değerlendirildi (95). AUC değerleri incelendiğinde idrar ve silendir pozitifliğinin tahmininde HBP değişkeninin kabul edilebilir olduğu, LE pozitifliği için ise iyi sonuçlar verdiği görüldü. Nitrit pozitifliğinin tahmin edilebilirliğinde HBP değeri anlamlı olsa da 0.7'nin altında olduğu için kabul edilebilirlik sınırlarının dışında olarak değerlendirildi. Şekil 3'te ROC analizi sonucunda elde edilen AUC grafikleri verilmiştir.



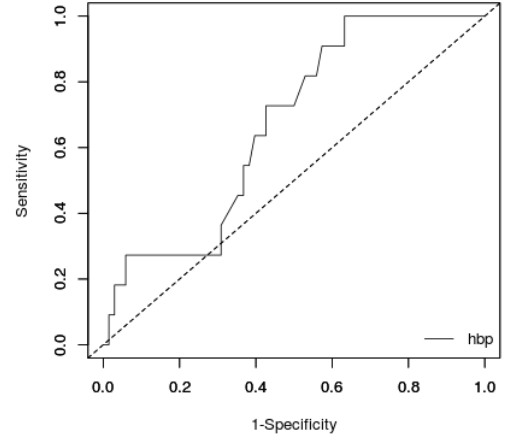
a



b



c



d

Şekil 3: ROC analizi ile silendir (a), idrar kütürü (b), LE (c), nitrit (d) pozitifliğinin HBP ile tahmin edilebilirliği.

Tablo 7: HBP değişkenin idrar kültürü, LE, nitrit ve silendir pozitifliği için kesim noktası, duyarlılık, seçicilik PPV ve NPV değerleri.

	Kesim noktası	Duyarlılık	Özgünlük	PPV	NPV
İdrar Kültürü	14.1	1	0.521	0.582	1
LE	10.9	0.979	0.727	0.836	0.960
Nitrit	21.6	0.182	0.971	0.500	0.880
Silendir	21.6	0.158	0.983	0.75	0.787

Tablo 7’de HBP değişkenin idrar kültürü, LE, nitrit ve silendir pozitifliği için kesim noktası, duyarlılık, özgünlük, PPV (pozitif prediktif değer) ve NPV (negatif prediktif değer) değerleri verilmiştir. Duyarlılık değeri, testin hastalığı yakalayabilme gücünü, özgünlük ise sağlıklı insanları ayırt edebilme gücünü gösterir. PPV değeri, doğru pozitiflik oranı, NPV ise doğru negatiflik oranını gösterir.

Nitrit ve silendir için belirlenen kesim noktalarının özgünlük değerleri yüksek olsa da duyarlılık değerleri oldukça düşük saptandı. Bu nedenle, HBP değişkeninin belirlenen kesim noktaları ile nitrit ve silendir pozitifliği için tanı koyma gücü düşüktü.

LE pozitifliği için HBP değişkeninin kesim noktası maliyet-fayda analizine göre 10.9 olarak belirlendi. 10.9 değerinin üzerindeki kişiler LE pozitif olarak değerlendirildi. Bu değer için duyarlılık ve özgünlük değerleri ise 0.979 ve 0.727 olarak hesaplandı. PPV değeri 0.836 ve NPV değeri ise 0.960’dı.

İdrar kültürü pozitifliği için ise HBP değişkeninin kesim noktası maliyet-fayda analizine göre 14.1 olarak saptandı. 14.1 değerinin üzerindeki kişiler idrar pozitif olarak değerlendirildi. Bu değer için duyarlılık ve özgünlük değerleri ise 1 ve 0.521 olarak hesaplandı. PPV değeri 0.582 ve NPV değeri ise 1 saptandı.

Tablo 8: HBP düzeyleri ile WBC, NEU, CRP, PRC değişkenleri arasındaki ilişki katsayıları.

Değişkenler		WBC	NEU	CRP	HBP	PRC
WBC	r	1.000	0.727**	0.418**	-0.103	0.441**
	p		<0.001	0.002	0.452	0.001
NEU	r	0.727**	1.000	0.621**	-0.199	0.653**
	p	<0.001		<0.001	0.146	<0.001
CRP	r	0.418**	0.621**	1.000	0.142	0.795**
	p	0.002	<0.001		0.300	<0.001
HBP	r	-0.103	-0.199	0.142	1.000	0.015
	p	0.452	0.146	0.300		0.914
PRC	r	0.441**	0.653**	0.795**	0.015	1.000
	p	0.001	<0.001	<0.001	0.914	

(** 0.01 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiyi gösterir.)

Tablo 8’de HBP düzeyleri ile WBC, NEU, CRP, PRC değişkenleri arasındaki ilişki incelenmiştir. HBP düzeyleri ile WBC (p=0.452), neu (p=0.146), CRP (p=0.300) ve PRC (p=0.914) değişkenleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

WBC ve NEU değişkenleri arasında aynı yönlü %72.7’lik istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.001). WBC ve CRP değişkenleri arasında aynı yönlü %41.8’lik istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p=0.002). WBC ve PRC değişkenleri arasında aynı yönlü %44.1’lik istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.001).

NEU değişkeni ile CRP değişkeni arasında aynı yönlü %62.1’lik istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.001). NEU değişkeni ile PRC değişkeni arasında aynı yönlü %65.3’lük istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.001).

CRP ile PRC değişkenleri arasında aynı yönlü %79.5’lik istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0.001).

Tablo 9: HBP düzeyleri ile ateş, karın ağrısı/kusma, dizüri, huzursuzluk ve idrarda kötü koku arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Ateş	Ortalama	SS	p-değeri
<i>Yok</i>	16.430	3.404	0.691
<i>Var</i>	16.767	3.910	
Karın ağrısı/Kusma			
<i>Yok</i>	17.481	4.219	0.131
<i>Var</i>	15.942	3.063	
Dizüri			
<i>Yok</i>	16.561	3.309	0.679
<i>Var</i>	16.677	4.110	
Huzursuzluk			
<i>Yok</i>	16.110	2.552	0.777
<i>Var</i>	16.803	4.008	
İdrarda Kötü Koku			
<i>Yok</i>	15.532	2.417	0.280
<i>Var</i>	16.949	3.929	

Tablo 9'da, HBP düzeyleri ile ateş, karın ağrısı/kusma, dizüri, huzursuzluk ve idrarda kötü koku arasındaki ilişki incelendi. Ortalama HBP düzeyleri arasındaki farklılık ateş ($p=0.691$), karın ağrısı/kusma ($p=0.819$) ve dizüri ($p=0.457$), huzursuzluk ($p=0.777$) ve idrarda kötü koku ($p=0.280$) semptomlarına göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

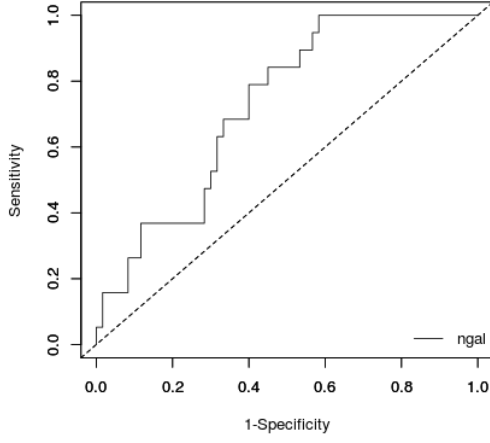
Tablo 10: NGAL düzeylerinin nitrit, silendir, LE ve idrar kültürü pozitifliğinde tanı olarak kullanılmasının ROC analizi ile incelenmesi.

Değişkenler	AUC	SH	Alt Sınır	Üst Sınır	z	p-değeri
İdrar Kültürü	0.783	0.051	0.683	0.883	5.543	<0.001
LE	0.796	0.060	0.678	0.914	4.927	<0.001
Nitrit	0.619	0.065	0.490	0.747	1.820	0.068
Silendir	0.726	0.059	0.610	0.842	3.831	<0.001

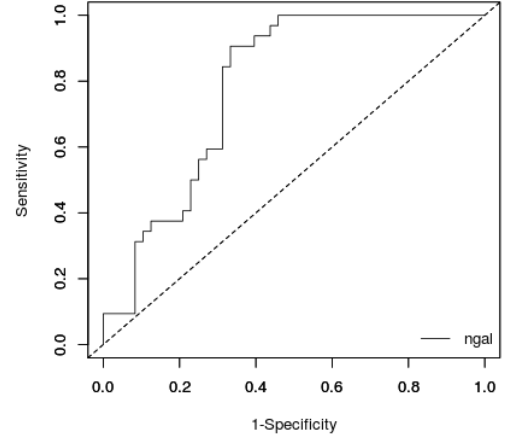
Tablo 10’da NGAL düzeylerinin nitrit, silendir, LE ve idrar kültürü pozitifliğinde tanı değişkeni olarak kullanılıp kullanılamayacağı ROC analizi ile incelenmiş olup AUC, SH, AUC değeri için alt ve üst sınır değerleri ile z değerleri ve bu değere karşılık gelen p-değerleri verildi.

Elde edilen sonuçlara göre NGAL düzeyleri idrar kültürü ($p<0.001$), LE ($p<0.001$) ve silendir ($p<0.001$) pozitifliği için istatistiksel olarak anlamlı bir tanı değişkeni olduğu saptandı.

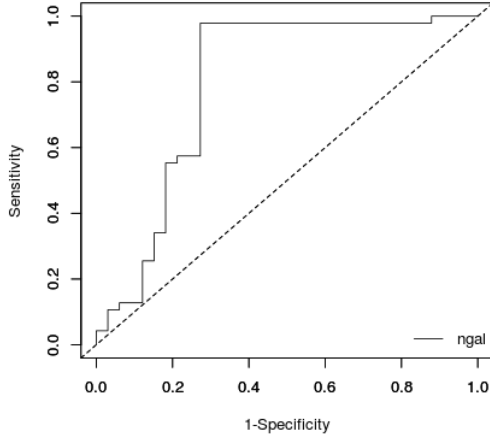
AUC değerleri incelendiğinde idrar kültürü, LE ve silendir pozitifliğinin tahmininde NGAL değişkeninin kabul edilebilir olduğu görüldü. Nitrit pozitifliğinin tahmin edilebilirliğinde NGAL değeri anlamlı olsa da AUC değeri 0.7’nin altında olduğu için kabul edilebilirlik sınırlarının dışında olarak değerlendirildi. Şekil 4’te NGAL değişkeni için ROC analizi sonucunda elde edilen AUC grafikleri verilmiştir.



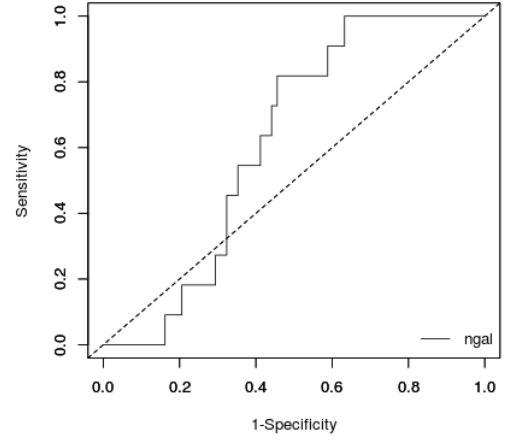
a



b



c



d

Şekil 4: ROC analizi ile silendir (a), idrar kültürü (b), LE (c), nitrit (d) pozitifliğinin NGAL ile tahmin edilebilirliği.

Tablo 11: NGAL değişkeninin idrar kültürü, LE, nitrit ve silendir pozitifliği için kesim noktası, duyarlılık, zgnlk PPV ve NPV değerleri.

	Kesim noktası	Duyarlılık	zgnlk	PPV	NPV
İdrar Kültürü	115.8	0.906	0.667	0.664	0.914
LE	103.4	0.979	0.727	0.836	0.96
Nitrit	245	0	0.985	0	0.859
Silendir	226.5	0.158	0.983	0.75	0.787

Tablo 11’de NGAL değişkeninin idrar, LE, nitrit ve silendir pozitifliği için kesim noktası, duyarlılık, zgnlk, PPV NPV değerleri verilmiştir.

Nitrit ve silendir için belirlenen kesim noktalarının özgünlük değerleri yüksek olsa da duyarlılık değerleri oldukça düşüktü. Bu nedenle, NGAL değişkeninin belirlenen kesim noktaları ile nitrit ve silendir pozitifliği için tanı koyma gücü düşüktü.

LE pozitifliği için NGAL değişkeninin kesim noktası maliyet-fayda analizine göre 103.4 olarak belirlendi. 103.4 değerinin üzerindeki kişiler LE pozitif olarak değerlendirildi. Bu değer için duyarlılık ve özgünlük değerleri ise 0.979 ve 0.727 olarak hesaplandı. PPV değeri 0.836 ve NPV değeri ise 0.960’tı.

İdrar kültürü pozitifliği için ise NGAL değişkeninin kesim noktası maliyet-fayda analizine göre 115.8 olarak belirlendi. 115.8 değerinin üzerindeki kişiler idrar yolu enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Bu değer için duyarlılık ve özgünlük değerleri ise 0.906 ve 0.667 olarak hesaplandı. PPV değeri 0.664 ve NPV değeri ise 0.914’d.

Tablo 12: NGAL düzeyleri ile WBC, NEU, CRP, PRC değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.

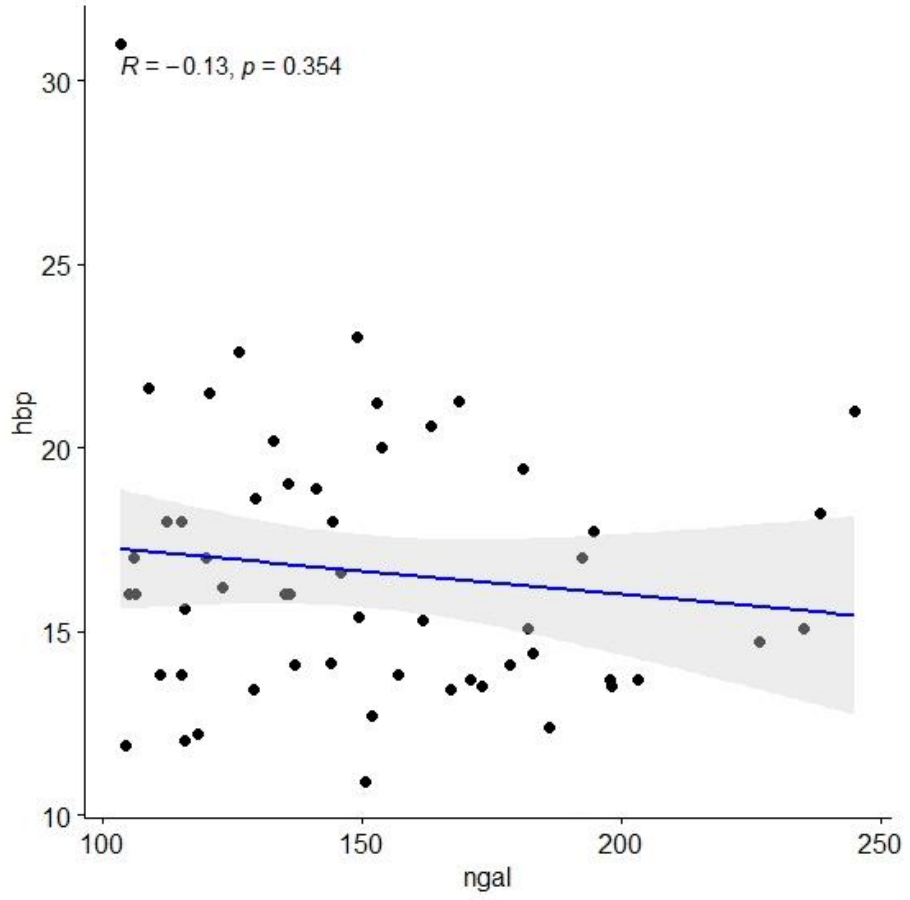
Değişkenler		WBC	NEU	CRP	PRC
NGAL	r	0.032	0.088	0.155	0.154
	p	0.817	0.525	0.259	0.266

Tablo 12’de NGAL düzeyleri ile WBC, NEU, CRP, PRC değerleri arasındaki ilişkinin incelendi. Elde edilen sonuçlara göre NGAL değişkeni ile WBC ($p=0.817$), NEU ($p=0.525$), CRP ($p=0.259$) ve PCT ($p=0.266$) değişkenleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı.

Tablo 13: NGAL düzeyleri ile ateş, karın ağrısı/kusma, dizüri, huzursuzluk ve idrarda kötü koku arasındaki ilişkinin incelenmesi.

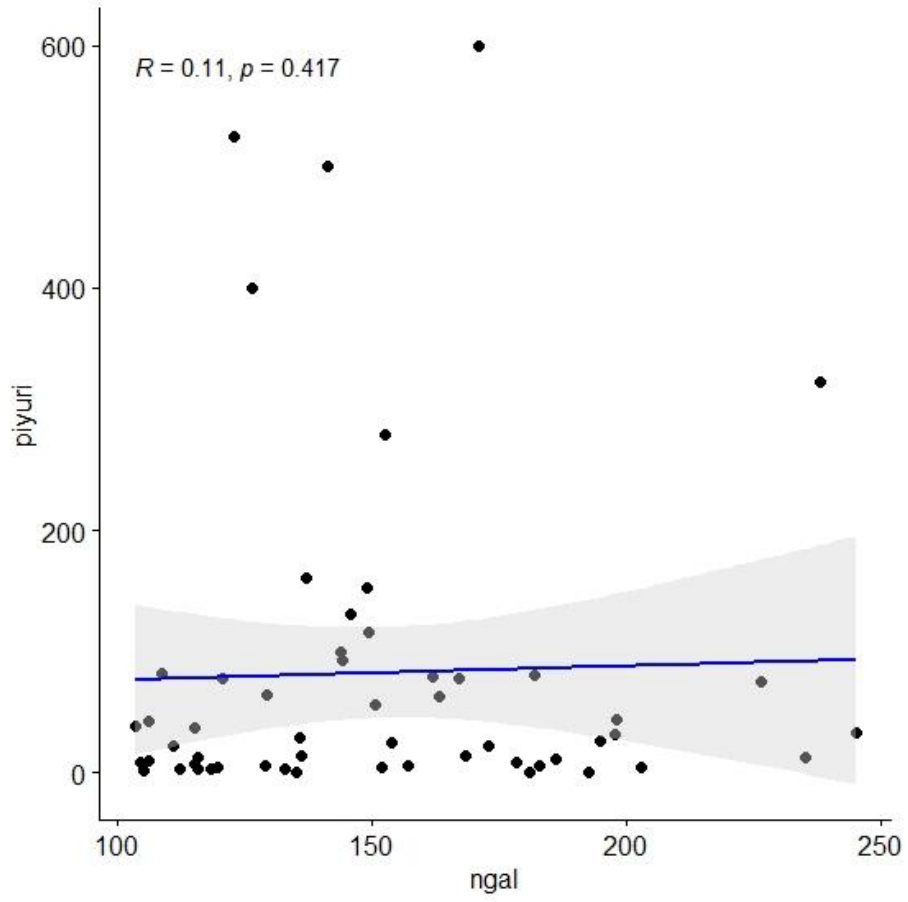
Ateş	Ortalama	SS	p-değeri
<i>Yok</i>	147.108	36.717	0.398
<i>Var</i>	155.659	37.353	
Karın Ağrısı/Kusma			
<i>Yok</i>	155.841	43.479	0.766
<i>Var</i>	148.622	31.427	
Dizüri			
<i>Yok</i>	153.118	37.726	0.800
<i>Var</i>	150.157	36.753	
Huzursuzluk			
<i>Yok</i>	142.120	29.591	0.355
<i>Var</i>	155.392	39.104	
İdrarda Koku			
<i>Yok</i>	146.869	32.500	0.751
<i>Var</i>	153.290	38.486	

Tablo 13’te ortalama NGAL düzeyleri ile ateş, karın ağrısı/kusma, dizüri, huzursuzluk ve idrarda kötü koku arasındaki ilişki incelendi. Ortalama NGAL düzeyleri arasındaki farklılık ateş ($p=0.398$), karın ağrısı/kusma ($p=0.766$), dizüri ($p=0.800$), huzursuzluk ($p=0.355$) ve idrarda koku ($p=0.751$) olup olmama durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.



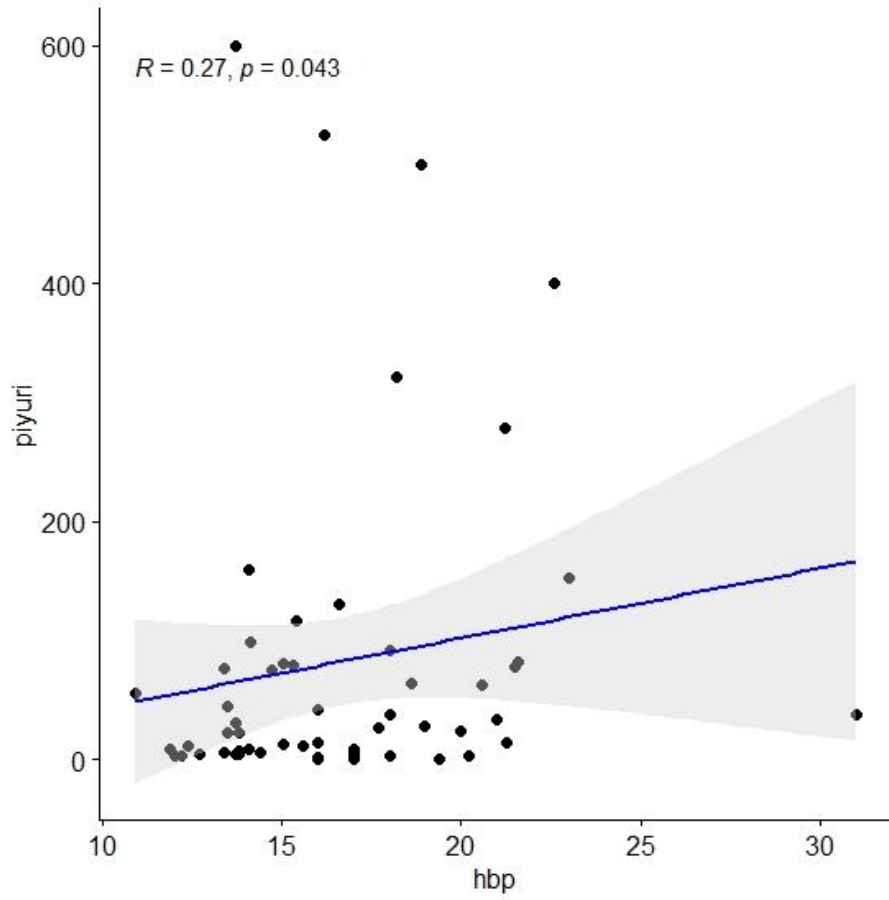
Şekil 5: NGAL ve HBP düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Şekil 5'te NGAL ve HBP düzeyleri arasındaki ilişki saçılım grafiği ve spearman ilişki katsayısı ile incelendi. Elde edilen sonuçlara göre NGAL ve HBP düzeyleri arasındaki ilişki -0.13 olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.354$).



Şekil 6: NGAL ve piyüri düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Şekil 6'da NGAL ve piyüri düzeyleri arasındaki ilişki saçılım grafiği ve spearman ilişki katsayısı ile incelendi. Elde edilen sonuçlara göre NGAL ve piyüri düzeyleri arasındaki ilişki 0.11 olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.417$).



Şekil 7: HBP ve piyüri düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Şekil 7’de HBP ve piyüri düzeyleri arasındaki ilişki saçılım grafiği ve spearman ilişki katsayısı ile incelendi. Elde edilen sonuçlara göre HBP ve piyüri düzeyleri arasındaki ilişki 0.27 olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.043$). HBP ve piyüri düzeyleri arasındaki 0.27’lik ilişki, zayıf ilişki olarak değerlendirildi.

Tablo 14: Yaş gruplarına göre WBC, NEU, piyüri, üre, kreatin, CRP, HBP, NGAL ve PRC değerlerinin incelenmesi.

Değişkenler	2yaş-5yaş		3ay-2yaş		p-değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
WBC	12847.931	6078.128	12174.231	5962.583	0.468
NEU	7831.724	4237.698	4931.923	5793.069	0.001
PİYÜRİ	52.310	66.051	115.308	183.122	0.946
ÜRE	32.241	16.130	18.077	12.706	<0.001
KREATİN	0.482	0.086	0.452	0.312	0.001
CRP	31.662	54.270	26.550	67.149	0.085
HBP	15.868	2.991	17.445	4.187	0.152
NGAL	156.649	39.824	146.332	33.435	0.345
PRC	0.230	0.473	1.153	3.533	0.267

Tablo 14'te yaş gruplarına göre WBC, NEU, piyüri, üre, kreatin, CRP, HBP, NGAL ve PRC değerleri incelendi. Yaş gruplarına göre ortalama WBC ($p=0.468$), piyüri ($p=0.946$), CRP ($p=0.085$), HBP ($p=0.152$), NGAL ($p=0.345$) ve PRC ($p=0.267$) değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2yaş-5yaş grubunun 3ay-2yaş grubuna göre ortalama NEU değeri daha yüksekti ($p=0.001$). 2yaş-5yaş grubunun 3ay-2yaş grubuna göre ortalama üre değeri daha yüksekti ($p<0.001$). 2yaş-5yaş grubunun 3ay-2yaş grubuna göre ortalama kreatin değeri daha yüksektir ($p=0.001$).

Tablo 15: Yaş gruplarına göre LE, nitrit, silendir ve idrar kültürü pozitifliğinin incelenmesi.

Yaş	L.E.		p-değeri
	Negatif	Pozitif	
2yaş-5yaş	n	3	0.281
	%	0.103	
3ay-2yaş	n	6	
	%	0.231	
NİTRİT			
2yaş-5yaş	n	23	0.893
	%	0.793	
3ay-2yaş	n	21	
	%	0.808	
Silendir			
2yaş-5yaş	n	20	0.492
	%	0.690	
3ay-2yaş	n	15	
	%	0.600	
İdrar Kültürü			
2yaş-5yaş	n	12	0.944
	%	0.414	
3ay-2yaş	n	11	
	%	0.418	

Tablo 15'te yaş gruplarına göre LE, nitrit, silendir ve idrar kültürü pozitifliği incelendi. Yaş grupları ile LE (p=0.281), nitrit (p=0.893), silendir (p=0.492) ve idrar kültürü (p=0.0.944) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı

Tablo 16: Yaş grupları ile ateş, karın ağrısı/kusma, dizüri, huzursuzluk ve idrarda koku arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Yaş	Ateş		p-değeri	
	Yok	Var		
2yaş-5yaş	n	13	0.921	
	%	0.448		
3ay-2yaş	n	14		
	%	0.462		
Karın Ağrısı/Kusma				0.011
Yok		Var		
2yaş-5yaş	n	8		
	%	0.276		
3ay-2yaş	n	16		
	%	0.615		
Dizüri			0.522	
Yok		Var		
2yaş-5yaş	n	17		
	%	0.586		
3ay-2yaş	n	13		
	%	0.500		
Huzursuzluk				0.956
Yok		Var		
2yaş-5yaş	n	8		
	%	0.276		
3ay-2yaş	n	7		
	%	0.269		
İdrarda Koku			0.173	
Yok		Var		
2yaş-5yaş	n	9		
	%	0.310		
3ay-2yaş	n	4		
	%	0.154		

Tablo 16'da yaş grupları ile ateş, karın ağrısı/kusma, dizüri, huzursuzluk ve idrarda koku arasındaki ilişki incelendi. Elde edilen sonuçlara

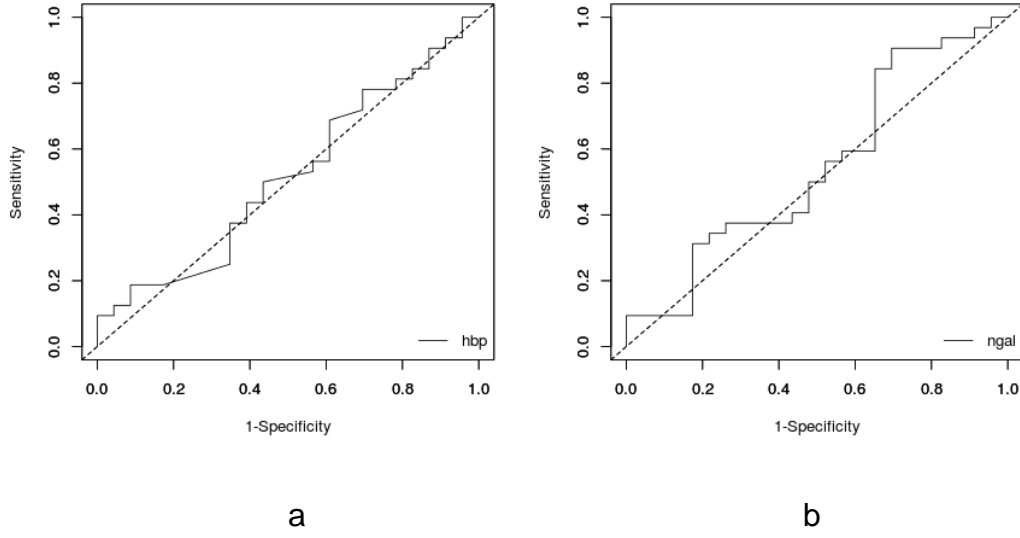
göre, yaş grupları ile ateş ($p=0.921$), dizüri ($p=0.522$), huzursuzluk ($p=0.956$) ve idrarda koku ($p=0.173$) değişkenleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaş grupları ile karın ağrısı/kusma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.011$). 2yaş-5yaş grubunun 3ay-2yaş grubuna göre karın ağrısı/kusma şikâyeti oranı daha yüksekti.

Tablo 17: HBP ve NGAL düzeylerinin idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda idrar kültürü pozitifliğinde tanı değişkeni olarak kullanılmasının ROC analizi ile incelenmesi.

Değişkenler	AUC	SH	Alt Sınır	Üst Sınır	z	p-değeri
HBP	0.515	0.081	0.357	0.673	0.193	0.864
NGAL	0.547	0.082	0.386	0.708	0.579	0.562

Tablo 17’de HBP ve NGAL düzeylerinin idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda idrar kültürü pozitifliği için tanı değişkeni olarak kullanılıp kullanılmayacağı ROC analizi ile incelendi. AUC değerleri HBP ve NGAL için sırasıyla 0.515 ve 0.547 olarak hesaplandı. Bu değerlere karşılık gelen p-değerleri sırasıyla 0.864 ve 0.562 olup HBP ve NGAL değişkenlerinin idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda idrar kültürü pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı birer tanı değişkeni olmadığı saptandı.



Şekil 9: ROC analizi ile idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda idrar kültürü pozitifliğinin HBP(a) ve NGAL (b) ile tahmin edilebilirliği.

Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarının dansite düzeylerine göre incelenmesi.

Hasta/Kontrol		Dansite		
		Düşük	Normal	Yüksek
Hasta	n	28	25	2
	%	50.91%	45.45%	3.64%
Kontrol	n	2	22	1
	%	8.00%	88.00%	4.00%

Tablo 18’de hasta ve kontrol gruplarının dansite düzeylerine göre incelenmesi verilmiştir. Hasta grubundaki hastaların %50.91’i düşük, %45.45’i normal, %3.64’ü ise yüksek dansite düzeyine sahiptir. Kontrol grubundaki hastaların %8’i düşük, %88’i normal ve %1’i ise yüksek dansite düzeyine sahiptir.

Tablo 19: İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda dansite düzeyleri arasındaki ortalama farklılığın WBC, NEU, piyüri, üre, kreatin, CRP, HBP, NGAL ve PRC değerlerine göre incelenmesi.

Değişkenler	Dansite Düzeyleri						p-değeri
	Düşük		Normal		Yüksek		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
WBC	11434.286	6165.691	13554.400	5746.854	15050.000	6151.829	0.149
NEU	5733.214	4939.540	7124.000	5388.427	8360.000	8273.149	0.349
PIYÜRİ	78.357	125.074	68.840	114.161	300.000	424.264	0.998
ÜRE	24.714	17.391	26.000	15.559	31.500	0.707	0.454
KREATİN	0.504	0.295	0.428	0.098	0.455	0.035	0.819
CRP	27.836	61.622	30.884	61.669	28.500	40.305	0.916
HBP	17.358	4.217	15.923	2.934	14.850	1.626	0.317
NGAL	152.400	38.863	150.972	36.719	153.000	25.456	0.975
PROKALSİTONİN	1.047	3.409	0.263	0.527	0.330	0.467	0.901

Tablo 19’da idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda dansite düzeyleri arasındaki ortalama WBC, NEU, piyüri, üre, kreatin, CRP, HBP, NGAL ve PRC farklılıkları incelenmiştir. Tablo 19’da verilen sonuçlara göre dansite düzeyleri arasındaki ortalama WBC (p=0.149), NEU (p=0.349), piyüri (p=0.998), üre (p=0.454), kreatin (p=0.819), CRP (p=0.916), HBP (p=0.317), NGAL (p=0.975) ve PRC (p=0.901) farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Prospektif çalışmamızda çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunda, akut piyelonefritte NGAL ve HBP'nin tanıdaki yerini tespit etmeyi amaçladık. Hasta grubunda NGAL ve HBP değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık.

Çalışmamızda Tablo 3'te gösterildiği gibi hasta grubundaki bireylerin %53'ü 2 yaş-5 yaş grubunda, %47'si 3 ay- 2 yaş grubunda yer alırken kontrol grubundaki hastaların %40'ı 2 yaş-5 yaş grubunda, %60'ı 3 ay-2 yaş grubunda yer almaktaydı. Hasta ve kontrol grubunu küçük yaş aralığı olarak seçmemizin nedeni bu yaş gruplarında İYE semptomlarının belirsiz olabilmesidir (96). Hasta grubundaki bireylerin %47'si erkek %53'ü kız, kontrol grubundaki bireylerin ise %60'ı erkek %40'ı kızlardan oluşmaktaydı (Tablo 4).

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının ortalama WBC, NEU, üre, kreatin, CRP, HBP ve NGAL değerleri karşılaştırıldı (Tablo 5). Hasta grubunun ortalama WBC değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hasta grubunun ortalama kreatin değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu fark akut piyelonefrit durumunda böbrek parankim fonksiyonunun bozulmasıyla açıklanabilir. Hasta grubunun ortalama CRP değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Akut İYE 'de CRP yüksekliği beklenen bir durumdur. Yapılan çalışmalarda akut piyelonefritlerde CRP'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü %37 saptanmıştır (97).

Tablo 6'da HBP düzeylerinin nitrit, silendir, lökosit esteraz (LE) ve idrar kültürü pozitifliğinde tanı değişkeni olarak kullanılıp kullanılmayacağı ROC analizi ile ayrı ayrı incelenmiş olup, HBP açısından istatistiksel olarak anlamlı tanı değişkenleri olduğu tespit edildi. HBP değişkenlerinin nitrit ve silendir pozitifliği için tanı koyma gücü düşük, LE ve idrar kültürü pozitifliği için tanı koyma gücü yüksek olarak bulundu (Tablo 7). NGAL düzeyleri idrar kültürü, LE ve silendir pozitifliği için istatistiksel olarak anlamlı bir tanı değişkeni olduğu saptandı. Nitrit ve silendir için özgünlük değerleri yüksek olsa da duyarlılık

değerleri düşüktü. Bu nedenle, NGAL değişkeninin ile nitrit ve silendir pozitifliği için tanı koyma gücü düşüktü (Tablo 10,11).

Çalışmamızda NGAL ve HBP düzeyleri ile WBC, NEU, CRP, PRC değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Tablo 8,12). Safdar ve ark. (99) CRP ve NGAL arasındaki anlamsız bir ilişki saptamışlardır. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla benzer bulunmuştur. Sim J. ve ark. da (100) bizim sonuçlarımızla benzer olarak İYE'de plazma NGAL ve CRP, WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır. Kjölvmár ve ark. (98) ise çalışmamızdan farklı olarak plazma WBC değeri ve HBP arasındaki fark anlamlı saptamışlardır. Çalışmamızda bu değerler arasında anlamlı fark olmamasının nedeni tüm hastalarda ateş öyküsünün olmaması ve enfeksiyonun erken döneminde kan numunesinin alınmış olması olabilir.

Tablo 9 ve 13'te HBP ve NGAL düzeyleri ile ateş, karın ağrısı-kusma, dizüri, huzursuzluk ve idrarda kötü koku arasındaki ilişki incelenmiştir. Hasta grubundaki semptomlar kontrol grubuna göre anlamlı saptansa da, semptomlar arasında NGAL ve HBP açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Küçük çocuklarda İYE'de semptomlar belirsiz seyrettiği için semptomlar arasında tanı koyma açısından anlamlı fark olmaması beklenen bir sonuç olmuştur. Çalışmamızda ateşli ve ateşsiz İYE'lerde HBP ve NGAL düzeyleri tanı koyduruculuk açısından anlamlı saptanmıştır, ateş varlığında NGAL ve HBP değerleri kontrol grubuna göre yüksek olsa da ateşli İYE ve ateşsiz İYE'lerde HBP ve NGAL tanı koyduruculuk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yani NGAL ve HBP ateşsiz İYE'yi saptamak için de anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda Modifiye Jodal Kriterlerine göre hasta grubumuzun büyük kısmı akut piyelonefritle uyumluydu.

Tablo 12'de gösterildiği gibi NGAL ve HBP düzeyleri idrar yolu enfeksiyonunda ikisi de anlamlı saptanmasına karşın HBP ve NGAL arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Literatürde HBP ve NGAL düzeylerini karşılaştıran çalışma bulunamamıştır.

NGAL, renal proksimal tübüller ve nötrofil granülleri dahil olmak üzere farklı insan dokularında tanımlanmış, İYE teşhisi için araştırılan bir demir

taşıyıcı protein ve biyobelirteçtir. Bakteriyel enfeksiyon durumunda, bakteriyel demir alımını ve büyümesini önlemek için aktiveleştirilmiş nötrofillerden salgılanarak doğuştan gelen bağışıklık yanıtında anahtar bir rol oynar (97,98). İYE'de kan ve idrar NGAL değerlendirmesi çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında araştırılmıştır. Kandaki NGAL'in ana kaynağı enfekte böbrekteki aktive nötrofiller ve aktive periferik nötrofillerdir. Akut pyelonefrit ya da kronik böbrek hasarı olan hastalarda, hasarlı epitelden kan ve idrara NGAL salınmaktadır. Nötrofilik NGAL'nin üriner NGAL değerlerine katkısı genellikle küçüktür, ancak etki piyüride önemli olabilir (96,99).

Berger ve ark. NGAL eksikliği olan farelerde bakteriyel enfeksiyona karşı duyarlılık artışını göstermiştir (100). Ichino ve ark. Escherichia coli ve salin enjekte edilmiş sıçanları karşılaştıran hayvan çalışmasında, üriner NGAL seviyelerinin bakteri enjeksiyonundan hemen sonra arttığını bulmuşlar (101). Daha sonra yaptıkları insan çalışmasında, üriner NGAL'in renal skar için invaziv olmayan bir tanısal veya prognostik biyobelirteç olarak faydalı olabileceğini bulmuşlardır (97). Yılmaz ve ark. yaşları 2 ay ile 12 yaş arasında değişen İYE'li 60 hasta ve yaşları 2 ay ile 14 yaş arasında değişen 29 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada, İYE grubunda ortalama üriner NGAL seviyesi kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti (91.02 ng/ml'ye karşı 14.29 ng/ml, $p = 0.0001$). Aynı çalışmada üriner NGAL için 20 ng/ml eşik değeri kullanıldığında, İYE tanısı için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %97 ve %76 (AUC, 0.979) olarak bulunmuş. Ayrıca; renal skarı olan hastalarda skar olmayanlara göre ortalama üriner NGAL değeri daha yüksek bulunmuş. Ancak; akut pyelonefrit ve renal skar gruplarındaki hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel olarak yorumlanamamış (88). Jagadesan ve ark. 3 ay – 5 yaş arasında, 34 İYE ve 66 kontrol hastasında yaptıkları çalışmada, İYE grubunda ortalama üriner NGAL seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (223.20 ng/ml'ye karşı 13.65 ng/ml, $p = 0.0001$). Üriner NGAL için 27 ng/ml eşik değeri kullanılırsa, üriner NGAL tahmininin duyarlılığı ve özgüllüğü, piyüri tahmini ile karşılaştırıldığında (%70.6 ve %53) önemli ölçüde daha iyiydi (%79.4 ve %68.2) (102). Lubell ve ark. 3 ay ile 24 ay arasındaki çocuklarda üriner NGAL düzeylerini karşılaştırdığı çalışmasında

39.1 ng/ml'lik bir eşik değerinde %93 duyarlılık ve %95 özgüllük gösterdiler. Bu yüksek seviyeler, yalnızca önemli ateş öyküsü olan çocukların İYE için taranması nedeniyle açıklanabilir (103).

Çalışmamızda Tablo 5'te gösterildiği gibi İYE grubunda ortalama üriner NGAL seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (151,77 ng/ml'ye karşı 75,46 ng/ml, $p < 0.001$). İYE tanısında idrar kültürü pozitifliği için, NGAL değişkeninin 115.8 ng/ml'lik bir eşik değerinde %90,6 duyarlılık ve %66,7 özgüllük gösterdiğini tespit ettik (Tablo 11). Duyarlılık önceki çalışmalarla paralellik göstermesine karşın, özgüllük değerinde kısmi düşüklük saptanmıştır. Aradaki bu fark eşik değerlerindeki farklılığa bağlı olabilir. Diğer çalışmalarla farklı örnek toplama teknikleri bu farklı sonuçlara neden olmuş olabilir.

NGAL ayrıca akut böbrek hasarı prognozunun erken öngörülmesi, izlenmesi ve belirlenmesi için idrar ve plazma biyobelirteci olarak ortaya çıkmaktadır. Gelişen nefronlarda geçici olarak eksprese edilir ve mezenkimal-epitelyal geçişi indükler, metanefrik dokunun glomerüllere ve proksimal renal tübüllere dönüşmesine yol açar. Bu nedenle, NGAL'nin akut böbrek hasarı sonrası böbrek tübül hücrelerinin onarımı ve yenilenmesinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Hem akut böbrek hasarı hem de akut pyelonefrit, çoğunlukla tubulointerstisyel böbrek hasarı ile karakterizedir, ancak akut böbrek hasarında hasar yaygınken, akut pyelonefritte hasar böbrek parankiminin bir bölümü ile sınırlıdır. Ayrıca üriner NGAL düzeylerinin prerenal ve intrinsik AKI arasında etkili bir ayırım yaptığı bildirilmiştir (104).

Yim ve ark. çalışmalarında üriner NGAL eşik değerini İYE için 105 ng/ml, akut pyelonefrit için 152.5 ng/ml, alt üriner sistem infeksiyonu için 50 ng/ml bulmuşlardır (105). Seo ve ark.'ın çalışmalarında, başvuru sırasında kortikal böbrek defekti olan İYE grubundaki medyan NGAL değeri (106.5 [60–476] ng/mL), kortikal böbrek defekti olmayan İYE grubundaki değerden (60 [60–196] ng/mL) anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Akut pyelonefrit tanısı için en iyi NGAL eşik değerini 61 ng/ml (duyarlılık, %75; özgüllük, %78,3) olarak belirlenmiş (106). Sim ve ark. çalışmalarında plazma NGAL seviyelerini

akut pyelonefrit grubunda alt üriner sistem enfeksiyonuna göre daha yüksek bulmuşlardır (233 (129-496) ng/ml'ye karşı 71 (50.8-110) ng/ml, $p < 0.001$) (104).

Heparin bağlayıcı protein (HBP), Azurosidin veya 37 kDa (CAP37) katyonik antimikrobiyal protein olarak da adlandırılan, serin proteaz gen ailesinden bir proteindir. HBP nötrofil granülleri içinde yer almaktadır ve antimikrobiyal bir proteindir. HBP, vasküler geçirgenlik ve kemotaksis indüksiyonu gibi güçlü proinflamatuvar fonksiyonları ile karakterize edilen, bulaşıcı hastalıklar ve kronik inflamatuvar süreçlerde önemli bir rolü olan Gr1 + monositlerini spesifik olarak çekmektedir (93). Heparin bağlayıcı protein, klinik deneylerde farklı bakteriyel enfeksiyonlar için bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Plazma, beyin omurilik sıvısı ve cilt biyopsilerinde artan HBP değerleri sırasıyla şiddetli sepsis, bakteriyel menenjit ve streptokok deri enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda HBP'nin üriner WBC ile karşılaştırıldığında İYE için daha yüksek bir özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır (107).

Kjölvmark ve ark.'ın pediatrik çalışmasında 0-18 yaş arası 10 tane kesin İYE, 5 tane olası İYE, 30 tane ateşi olan, 33 tane ateşi ve semptomu olmayan hasta karşılaştırılmıştır. Hastalarda HBP, WBC ve Interlökin-6'nın medyan idrar seviyeleri, İYE grubunda İYE olmayan gruba göre önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır. İdrar kültüründe belirgin bakteri üremesi olan ve olası İYE tanısı alan tüm hastalarda yüksek HBP seviyeleri (>32 ng/mL) vardır. Olası İYE ve kesin İYE'lerin sonuçları arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmadığından ikisi tek bir grup şeklinde değerlendirilmiştir. HBP'nin İYE teşhisindeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %93.3 ve %90.3 bulunmuştur. Üriner HBP ve üriner WBC seviyeleri arasında nispeten güçlü bir korelasyon ile gösterilmiştir. Vaka grubunda üriner HBP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (94). Monajemzadeh M. ve ark.'ın 35 tane hasta grubu, 25 tane kontrol grubu ile yaptığı, vaka gruplarını 1 yaş altı, 1-5 yaş arası, 5 yaş üstü olarak ayırdığı çalışmasında üriner HBP seviyesinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İdrar kültürüne göre eşik değeri 10 ng/mL saptanmış olup, HBP'nin İYE teşhisindeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla

%82,8 ve %92 bulunmuştur. Bu çalışmada HBP ile pozitif nitrit arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. Nitrite göre HBP'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %77 ve %100 saptanmıştır. Buna göre idrar nitrit testi için idrar yolu enfeksiyonu tanısının duyarlılığı düşük, özgüllüğü yüksektir. Üriner WBC ve LE ile HBP ilişkili olduğu saptanmıştır (108). El-Refaey ve ark.'ın 37 hasta grubu 44 kontrol grubu olmak üzere 3-36 aylık çocuklarda yaptığı çalışmasında, idrar kültürü sonuçları ile üriner HBP sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışma İYE tespiti için HBP'nin eşik değerini 650 picogram/ml, duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %72.2 ve %81.2 saptamıştır (109). Lertdumrongluk ve ark.'ın 2 ay-15 yaş arasında 17 hasta grubu, 15 kontrol grubu arasında yaptığı çalışmasında U-HBP düzeylerini İYE açısından anlamlı bulmuştur. >32 ng/mL'lik UHBP seviyelerinin UTI için en uygun eşik değeri olduğunu saptamıştır. Bu eşik değeri de Kjölvmark ark.'ın pediatrik çalışması ile paralel saptanmıştır. Lertdumrongluk ve ark.'ın çalışmasında ayrıca tedaviden 1 ay sonra APN'li çocuklarda UHBP düzeylerinin, APN'si olmayan ateşli çocuklardakine benzer olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya dayanarak, ≥ 34 ng/mL üriner HBP seviyeleri, APN için ampirik antibiyotik tedavisinin başlatılmasını önermiştir (110).

Bizim çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu olarak değerlendirilen hasta grubu ve kontrol grupları arasında HBP değerleri arasındaki ortalama farklılık literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tablo 5'te görüldüğü gibi hasta grubunun ortalama HBP değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti (16,61 ng/ml'ye karşı 7,62 ng/ml, $p < 0.001$). İYE tanısında idrar kültürü pozitifliği için, üriner HBP değişkeninin 14.1 ng/ml'lik bir eşik değerinde %100 duyarlılık ve %52 özgüllük gösterdiğini tespit ettik (PPV değeri 0.582 ve NPV değeri 1) (Tablo 7). Üriner HBP düzeyleri idrar kültürü, LE, nitrit ve silendir pozitifliği için istatistiksel olarak anlamlı bir tanı değişkeni olduğu saptanmıştır. AUC değerleri incelendiğinde idrar kültürü ve silendir pozitifliğinin tahmininde HBP değişkeninin kabul edilebilir olduğunu, LE pozitifliği için ise iyi sonuçlar verdiği görüldü. LE duyarlılık ve özgüllük değerleri ise 0.979 ve 0.727 olarak hesaplandı. (PPV değeri 0.836 ve NPV değeri ise 0.960). Nitrit ve silendir değerleri HBP açısından anlamlı saptanmıştır. Ancak özgüllük değerleri

yüksek olmasına rağmen duyarlılık değerleri düşük saptanmıştır. Bu nedenle, HBP değişkeninin nitrit ve silendir ile korelasyonu düşük bulunmuştur. Nitrit ile HBP korelasyonu Monajemzadeh M. ve ark'ın çalışmasında (108) yüksek saptanmışken bizim çalışmamızda korelasyon daha düşük saptandı. Çalışmamızda pozitif idrar kültürlerinden izole edilen bakterilerin büyük çoğunluğu gram negatif olmasıyla birlikte, gram pozitif bakteriler de mevcuttur, gram pozitif bakteriler nitratı nitrite indirgeyememektedir. Aynı zamanda nitritin pozitifleşmesi için idrarın mesanede en az 4 saat beklemiş olması gerekmektedir. İdrar numunelerinin erken dönemde alınması nitrit faktöründe farklılığın nedeni olabilir (111). Çalışmamızda idrar kültürüne göre üriner HBP eşik değeri 14.1 ng/ml saptanmıştır (Tablo 7). Literatürde yapılan çalışmalarda eşik değerler arasında yeterli korelasyon bulunmamaktadır. Bu durum çalışma örneklem büyüklüklerinin küçük olması, idrar numunelerinin toplanması ve saklanma yöntemlerindeki çeşitlilik, santrifüj süresindeki farklılıklar olabilir. Çalışmamızda hasta grubunda hastaların %88'lik kısmında piyüri mevcuttu ve piyüri varlığında HBP değerinde yükseklik mevcuttu, HBP ve piyüri düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde HBP ve piyüri düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.043$) (Şekil 7). HBP ve piyüri arasındaki ilişki literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da anlamlı saptandı. NGAL ve piyüri düzeyleri arasındaki ilişki 0.11 olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.417$). Çalışmamızda üriner HBP ve NGAL, lökosit esteraz pozitifliği açısından anlamlı bulunmuştur (Tablo 7 ve 11). Sonuç literatür ile uyumludur. Monajemzadeh M. ve ark. (108) çalışmasında lökosit esterazı anlamlı bulmuşlardır.

Çalışmamızda İYE semptomları olan laboratuvar değerleriyle de desteklenen, tam idrar tetkikinde bakteriüri olmasına rağmen idrar kültüründe anlamlı üreme saptanmayan hastalar ile idrar kültürü pozitif olan İYE'ler kendi aralarında kıyaslandığında HBP ve NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19). Bu nedenle idrar kültürü pozitif ve negatif olan İYE'ler tek grup olarak değerlendirildi. Kjölvmark ve ark.'ın çalışmasında da benzer şekilde idrar kültürü pozitif olan ve negatif olan İYE'lerin sonuçları benzer şekilde saptandığı için ikisi tek grup olarak

değerlendirilmiştir (94). İYE tanısı piyüri ve kantitatif idrar kültürü sonuçlarına göre konulsa da İYE hastalarında negatif idrar kültürleri de görülmektedir. Levtschenko ve ark. klinik ve sintigrafik akut piyelonefrit bulgularına rağmen 166 çocuğun %9'unda idrar kültürünün negatif olduğunu bildirmiştir (112). Akut piyelonefrit tanısıyla hastaneye yatırılan erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda İYE olduğu düşünülen hastaların idrar kültürleri sırasıyla hastaların sadece %23,5 ve %30,7 sinde pozitif bulunmuştur (113,114). İdrar kültürünün anlamsız saptanmasının nedeni enfeksiyonun erken dönemi olması nedeniyle kültürde üretilmemiş olabilir, zor üreyen bakteri kültürde üretilmemiş olabilir, alım ve çalışılma tekniği nedeniyle üreme saptanmamış olabilir. Ailelerin yakın zamanda antibiyotik kullandıklarını söylememeleri nedeniyle negatif saptanmış olabilir.

Çalışmamızda hastalarda idrar osmolalite bakılamaması nedeniyle idrar dansiteleri incelendi (Tablo 18). Hasta grubundaki hastaların %50.91'i düşük, %45.45'i normal, %3.64'ü ise yüksek dansite düzeyine sahipti. Kontrol grubundaki hastaların %8'i düşük, %88'i normal ve %1'i ise yüksek dansite düzeyine sahipti. Hasta ve kontrol grubunun dansite düzeylerinde NGAL ve HBP'nin tanı koyduruculuğu açısından anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hastaların tedavi öncesi ve sonrası NGAL ve HBP düzeylerinin değerlendirilememiş olması, üriner ve plazma NGAL'in aynı anda değerlendirilememiş olması, COVID pandemisi nedeniyle hasta sayısının kısıtlı olmasıdır.

Sonuç olarak klinik bulgulara göre değişen tedavi uygulamaları, hastaların büyük bir kısmında tipik başvuru bulgularının olmaması, uygun idrar örneklerinin alınmasındaki zorluklar, sonuçların yorumlanmasındaki farklılıklar, üropatojenlerin antibiyotik direncindeki artış, yineleyen enfeksiyonlar ve olası böbrek hasarının önlenememesi, çocukluk döneminde idrar yolu enfeksiyonlarına doğru yaklaşım konusundaki zorluklarımızdır. Akut idrar yolu enfeksiyonu ve piyelonefrite erken dönemde tanı konulup tedavi başlanması kronik komplikasyonlar açısından son derece önemlidir. Çalışmamızda üriner NGAL ve HBP, İYE ve akut piyelonefrit açısından anlamlı

saptanmıştır. Üriner HBP ve NGAL'in İYE'de erken dönemde tanı koydurucu, rutin kullanıma girebilecek bir belirteç olabileceği düşünöldü. Bu bulgular daha çok hasta grubuyla yapılan çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Dönmez O. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflü: Tanımlamalar. In: Dönmez O, editor. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflüde: Patogenez, Tanı, Tedavi ve İzlem. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. 1–2.
2. Oualha M, Larakeb SA, Dunand O, Ulinski T, Bensman A. Arrêt de l'antibioprophylaxie urinaire dans les reflux vésico-urétéraux de grade I, II ou III. Archives de Pédiatrie. 2010.1;17(1):3–9.
3. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The Diagnosis, Evaluation and Treatment of Acute and Recurrent Pediatric Urinary Tract Infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015.1;13(1):81.
4. Copp HL, Schmidt B. Work up of Pediatric Urinary Tract Infection. Urol Clin North Am. 2015. 1;42(4):519.
5. Doern CD, Richardson SE. Diagnosis of Urinary Tract Infections in Children. Journal of Clinical Microbiology. 2016. 1;54(9):2233.
6. Horváth J, Wullt B, Naber KG, Köves B. Biomarkers in urinary tract infections - which ones are suitable for diagnostics and follow-up? GMS Infect Dis. 2020;8:1–11.
7. Bensman A, Ulinski T. Pharmacotherapy of lower urinary tract infections and pyelonephritis in children. Vol. 10(13), Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2009. 2075–80.
8. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. Pediatr Nephrol. 1998;12(9):727–36.
9. Kiyani G, Dağlı TE, Iskit SH, Tuğtepe H. Epididymitis in infants with anorectal malformation. Eur Urol. 2003. 1;43(5):576–9.
10. Schlager TA, Hendley JO, Bell AL, Whittam TS. Clonal diversity of Escherichia coli colonizing stools and urinary tracts of young girls. Infect Immun. 2002;70(3):1225–9.
11. Tanınmış, A., Sönmez, F., & Yılmaz, D. Çocuklarda akut piyelonefritte tanısal belirteç olarak idrar interlökin-8 düzeyleri. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi.2007;26(3):221-7.
12. Pewitt EB, Schaeffer AJ. Urinary tract infection in urology, including acute and chronic prostatitis. Infect Dis Clin North Am. 1997;11(3):623–46.
13. Abrahams HM, Stoller ML. Infection and urinary stones. Curr Opin Urol. 2003;13(1):63–7.

14. Conrad S, Busch R, Huland H. Complicated urinary tract infections. *Eur Urol.* 1991;19(1):16–22.
15. Richter S, Ringel A, Shalev M, Nissenkorn I. The indwelling ureteric stent: a “friendly” procedure with unfriendly high morbidity. *BJU Int.* 2000;85(4):408–11.
16. Kehinde EO, Rotimi VO, Al-Hunayan A, Abdul-Halim H, Boland F, Al-Awadi KA. Bacteriology of urinary tract infection associated with indwelling J ureteral stents. *J Endourol.* 2004;18(9):891–6.
17. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science.* 2003. 4;301(5629):105–7.
18. Mir MS, Alparslan C. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflü: Epidemiyoloji. In: Dönmez O, editor. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflüde: Patogenez, Tanı, Tedavi ve İzlem. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. 3–8.
19. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53(3):379–400.
20. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J).* 2015;1;91(6):2–10.
21. Balighian E, Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev.* 2018 ;1;39(1):3–12.
22. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Bridger NA, Martin S, et al. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health.* 2014;19(6).
23. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. Mulvey MA, Stapleton AE, Klumpp DJ, editors. *Microbiology Spectrum.* 2016;14;4(5).
24. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):417–22.
25. Korbelt L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health.* 2017;5;37(4):273–9.
26. Stephens GM, Akers S, Nguyen H, Woxland H. Evaluation and management of urinary tract infections in the school-aged child. *Prim Care.* 2015; 1;42(1):33–41.
27. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ Clinical Evidence.* 2015;12;2015.
28. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery.* 2019;5;13(1):2–18.

29. Phillips JR, Karlowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(2):190–4.
30. Clark CJ, Kennedy WA, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol Clin North Am*. 2010;37(2):229–41.
31. Robson WLM, Leung AKC. Explanation for false-positive urine cultures obtained by bag technique. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(9):1042.
32. Riccabona M. Urinary tract infections in children. *Curr Opin Urol*. 2003;13(1):59–62.
33. Alper BS, Curry SH. Urinary Tract Infection in Children. *American Family Physician*. 2005;15;72(12):2483–8.
34. O'Brien K, Stanton N, Edwards A, Hood K, Butler CC. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: exploratory study. *Scand J Prim Health Care*. 2011;29(1):19–22.
35. Morello W, la Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatric Nephrology*. 2016;1;31(8):1253–65.
36. Svanborg Eden C, Lidin Janson G, Lindberg U. Adhesiveness to urinary tract epithelial cells of fecal and urinary *Escherichia coli* isolates from patients with symptomatic urinary tract infections or asymptomatic bacteriuria of varying duration. *Journal of Urology*. 1979;122(2):185–8.
37. Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J. Virulence factors of uropathogens. *Curr Opin Urol*. 2002;12(1):33–8.
38. Yamamoto S. Molecular epidemiology of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Chemother*. 2007;13(2):68–73.
39. Evans DJ, Evans DG. Classification of pathogenic *Escherichia coli* according to serotype and the production of virulence factors, with special reference to colonization-factor antigens. *Rev Infect Dis*. 1983;5(4).
40. Xie B, Zhou G, Chan SY, Shapiro E, Kong XP, Wu XR, et al. Distinct glycan structures of uroplakins Ia and Ib: structural basis for the selective binding of FimH adhesin to uroplakin Ia. *J Biol Chem*. 2006;281(21):14644–53.
41. Pålsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology*. 2004;113(2):153–62.
42. Horwitz MA, Silverstein SC. Influence of the *Escherichia coli* capsule on complement fixation and on phagocytosis and killing by human phagocytes. *J Clin Invest*. 1980;65(1):82–94.

43. Tabel Y. İdrar Yolu Enfeksiyonları: Patogenez. In: Dönmez O, editor. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoureteral Reflüde: Patogenez, Tanı, Tedavi ve İzlem. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. 9–13.
44. Ching C, Schwartz L, Spencer JD, Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatric Nephrology*. 2020;1;35(7):1183–92.
45. Firoozeh F, Saffari M, Neamati F, Zibaei M. Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with cystitis and pyelonephritis. 2014;29:219–22.
46. Paulus SC, Hirschfeld AF, Victor RE, Brunstein J, Thomas E, Turvey SE. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms-Role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance. *Clinical Immunology*. 2007;123(3):252–7.
47. Hanson LA. *Esch. coli* infections in childhood. Significance of bacterial virulence and immune defence. *Arch Dis Child*. 1976;51(10):737–42.
48. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics*. 2000;105(4(1)):789–93.
49. Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children’s Continence Society. *J Urol*. 2010;183(4):1296–302.
50. Becknell B, Hains DS, Schwaderer AL, Vanderbrink BA, Spencer JD, Reagan PB, et al. Impact of urinary tract infection on inpatient healthcare for congenital obstructive uropathy. *J Pediatr Urol*. 2012;8(5):470–6.
51. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(6):595–603.
52. Filler G, Gharib M, Casier S, Lödige P, Ehrich JHH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(3):817–27.
53. Weir M, Brien J. Adolescent urinary tract infections. *Adolescent Medicine (Philadelphia, Pa)*. 2000;1;11(2):293–313.
54. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002;109(5):846–51.
55. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;1;67(3):546–58.
56. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol*. 2009;29(4):349–59.

57. Shahian M, Rashtian P, Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. *Int J Infect Dis.* 2012;16(7):487–90.
58. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;15;(8).
59. Gauthier M, Gouin S, Phan V, Gravel J. Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months. *Pediatrics.* 2012;129(5):885–90.
60. Bergman DA, Baltz RD, Cooley JR. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics.* 1999;103(4(1)):843–52.
61. Wald ER. To Bag or Not to Bag. *The Journal of Pediatrics.* 2005;1;147(4):418–20.
62. Verliat-Guinaud J, Blanc P, Garnier F, Gajdos V, Guignonis V. A midstream urine collector is not a good alternative to a sterile collection method during the diagnosis of urinary tract infection. *Acta Paediatr.* 2015;1;104(9):395–400.
63. Robinson JL, le Saux N. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;1;14(9):809–16.
64. Ertan P, Akyol Önder EN. İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanısında İdrar Toplama Yöntemleri ve Laboratuvar Değerlendirme. In: Dönmez O, editor. *Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflüde: Patogenez, Tanı, Tedavi ve İzlem.* 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. 14–7.
65. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595–610.
66. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics.* 2016;1;138(6).
67. Kozer E, Rosenbloom E, Goldman D, Lavy G, Rosenfeld N, Goldman M. Pain in Infants Who Are Younger Than 2 Months During Suprapubic Aspiration and Transurethral Bladder Catheterization: A Randomized, Controlled Study. *Pediatrics.* 2006;1;118(1):51–6.

68. Fogazzi GB, Verdesca S, Garigali G. Urinalysis: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(6):1052–67.
69. Leung AKC, Wong AHC. Proteinuria in Children. *American Family Physician.* 2010;15;82(6):645–51.
70. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4273–87.
71. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *J Am Med Assoc.* 2002;287(20):2701–10.
72. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(4):240–50.
73. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, la Manna A, Marra G, et al. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatrica.* 2012;1;101(5):451–7.
74. Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: Summary of NICE guidance. *British Medical Journal.* 2007;25;335(7616):395–7.
75. Jackson EC. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future. *Pediatr Rev.* 2015;1;36(4):153–66.
76. Larcombe J. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. *Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management.* 2007;30;319(7218):1173–5.
77. Pul S, Alpaya H. İdrar Yolu Enfeksiyonunda Görüntüleme Yöntemleri: Ne Zaman? Hangi Hasta? Hangi Tetkik? In: Dönmez O, editor. *Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Vezikoüreteral Reflüde: Patogenez, Tanı, Tedavi ve İzlem.* 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. 24–31.
78. Anfigeno L, Sertorio F, Basso L, Fontana A, Bodria M, Pistorio A, et al. Diffusion-Weighted MRI in the Evaluation of Renal Parenchymal Involvement during Febrile Urinary Tract Infections in Children: Preliminary Data. *J Clin Med.* 2021;1;10(11).
79. Stefanidis CJ, Siomou E. Imaging strategies for vesicoureteral reflux diagnosis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(7):937–47.
80. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy Makes Voiding Cystourethrography Unnecessary after Urinary Tract Infection. *The Journal of Pediatrics.* 2007;1;151(6):581–4.

81. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: Acute management, imaging, and prognosis - UpToDate. 2019.
82. Moon JH, Yoo KH, Yim HE. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a marker of urinary tract infection among febrile children. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2020;17;64(7):347–54.
83. Altekin E. Potansiyel Tanısal Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin NGAL As a Potential Diagnostic Biomarker. 2013;11(1):37–41.
84. Heise D, Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and α 1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;1;39(1):38–43.
85. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;15;268(14):10425–32.
86. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, et al. NGAL: A biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International Urology and Nephrology*. 2010;7;42(1):141–50.
87. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2012;1;1826(1):129–69.
88. Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatric Nephrology*. 2009;1;24(12):2387–92.
89. Shafer WM, Martin LE, Spitznagel JK. Cationic antimicrobial proteins isolated from human neutrophil granulocytes in the presence of diisopropyl fluorophosphate. *Infect Immun*. 1984;45(1):29–35.
90. Tapper H, Karlsson A, Mörgelin M, Flodgaard H, Herwald H. Secretion of heparin-binding protein from human neutrophils is determined by its localization in azurophilic granules and secretory vesicles. *Blood*. 2002;1;99(5):1785–93.
91. Soehnlein O, Zernecke A, Eriksson EE, Rothfuchs AG, Pham CT, Herwald H, et al. Neutrophil secretion products pave the way for inflammatory monocytes. *Blood*. 2008;15;112(4):1461–71.
92. Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J Leukoc Biol*. 2007;82(2):244–52.

93. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:669–92.
94. Kjölvmark C, Pählman LI, Åkesson P, Linder A. Heparin-binding protein: A diagnostic biomarker of urinary tract infection in adults. *Open Forum Infectious Diseases*. 2014;1;1(1):1–7.
95. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1315–6.
96. Forster CS, Johnson K, Patel V, Wax R, Rodig N, Barasch J, et al. Urinary NGAL deficiency in recurrent urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2017;1;32(6):1077–80.
97. Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H, et al. Urinary neutrophil-gelatinase associated lipocalin is a potential noninvasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2010;183(5):2001–7.
98. Lee HE, Kim DK, Kang HK, Park K. The diagnosis of febrile urinary tract infection in children may be facilitated by urinary biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 2015;1;30(1):123–30.
99. Kim BK, Yim HE, Yoo KH. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a marker of acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 2017;1;32(3):477–84.
100. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;2;103(6):1834.
101. Ichino M, Kuroyanagi Y, Kusaka M, Mori T, Ishikawa K, Shiroki R, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin levels in a rat model of upper urinary tract infection. *J Urol*. 2009;181(5):2326–31.
102. Jagadesan I, Agarwal I, Chaturvedi S, Jose A, Sahni RD, Fleming JJ. Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin – A Sensitive Marker for Urinary Tract Infection in Children. *Indian Journal of Nephrology*. 2019;1;29(5):340.
103. Lubell TR, Barasch JM, Xu K, Ieni M, Cabrera KI, Dayan PS. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for the Diagnosis of Urinary Tract Infections. *Pediatrics*. 2017;1;140(6).
104. Sim JH, Yim HE, Choi BM, Lee JH, Yoo KH. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. *Pediatric Research* 2015 78:1. 2015;19;78(1):48–55.

105. Yim HE, Yim H, Bae ES, Woo SU, Yoo KH. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatric Nephrology*. 2014;1;29(11):2181–9.
106. Seo WH, Nam SW, Lee EH, Je BK, Yim HE, Choi BM. A rapid plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin assay for diagnosis of acute pyelonephritis in infants with acute febrile urinary tract infections: A preliminary study. *European Journal of Pediatrics*. 2014;1;173(2):229–32.
107. Kjölvmark C, Åkesson P, Linder A. Elevated urine levels of heparin-binding protein in children with urinary tract infection. *Pediatric Nephrology* 2012 27:8. 2012;13;27(8):1301–8.
108. Monajemzadeh M, Shahali H. Urinary Level of Heparin-Binding Protein in Pediatric Urinary Tract Infection. 2015.
109. El-Refaey AM, Hagar AH, Abo El Kheir NY, Zeid MS. Diagnostic Value of Urinary Heparin Binding Protein in Urinary Tract Infection in Children. *GEGET*. 2020;1;15(1):10–6.
110. Lertdumrongluk K, Thongmee T, Kerr SJ, Theamboonlers A, Poovorawan Y, Rianthavorn P. Diagnostic accuracy of urine heparin binding protein for pediatric acute pyelonephritis. *European Journal of Pediatrics*. 2015;1;174(1):43–8.
111. Ercan Ş, Yücel N, Serdar Özer R, Kaptanağası Orçun A, Devlet Hastanesi L, Biyokimya T, et al. Yaş ve Cinsiyete Göre İdrar Nitrit ve Lökosit Esterazın Tanı Performansları. Vol. 12, İdrar Kültürü Sonuçlarının Öngörülebilirliği *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2014.
112. Levchenko EN, Lahy C, Lévy J, Ham HR, Piepsz A. Role of Tc-99m DMSA scintigraphy in the diagnosis of culture negative pyelonephritis. *Pediatric Nephrology* 2001 16:6. 2001;16(6):503–6.
113. Piccoli G, Consiglio V, Deagostini M, Serra M, Biolcati M, Ragni F, et al. The clinical and imaging presentation of acute “non complicated” pyelonephritis: A new profile for an ancient disease. *BMC Nephrology*. 2011;15;12(1):1–10.
114. Rollino C, Beltrame G, Ferro M, Quattrocchio G, Sandrone M, Quarello F. Acute pyelonephritis in adults: a case series of 223 patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;1;27(9):3488–93.

EKLER

EK – 1: Kısaltmalar Dizini

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

WBC: Beyaz küre sayısı

NEU: Nötrofil sayısı

CRP: C reaktif protein

PRC: Prokalsitonin

NGAL: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

HBP: Heparin Bağlayıcı Protein

LPS: Lipopolisakkarit

TLR4: Toll Like Reseptör 4

AMP: Anti-mikrobiyal peptit

ml: mililitre

ng: nanogram

TEŞEKKÜR

Evladı olmaktan büyük gurur duyduğum Türk İstikbal, İstiklal ve Cumhuriyeti'nin eşsiz lideri Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde daima yanımızda olan, her sıkıntıda bize yol gösteren, asistanlarını her zaman ailesinden bir birey olarak gören değerli hocam Prof. Dr. Fatma Nirgöl Köksal'a,

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemeyen ve bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof. Dr. Osman Dönmez'e,

Her zaman hoşgörü ve desteklerini hissettiğimiz, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarıma, yan dal araştırma görevlisi abi ve ablalarıma,

Asistanlık sürecimde bana destek olan, birlikte acıları ve tatlı anları paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan canım annem, babam ve kardeşlerime,

Bu süreci en güzel şekilde geçirmemi sağlayan, fedakarlığı, anlayışı ve sevgisi ile beni koşulsuz destekleyen, yanımda olan, güç veren sevgili eşim Şahan Şahinkaya'ya sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

8 Eylül 1992 tarihinde Ankara'da doğdum. İlköğretimimi Mehmet Emin Yurdakul İlköğretim Okulunda 2006 yılında tamamladım. Ardından öğrenim görmeye başladığım Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi'nden 2010 yılında mezun oldum ve 2010 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım. Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Topluluğu'nda iki yıl boyunca yönetim kadrosunda görev aldım. 2016 yılında mezun oldum ve devlet hizmet yükümlüsü olarak Sakarya Karasu Toplum Sağlığı Merkezi'ne atandım. 5 ay çalıştıktan sonra görevimden istifa ettim.6 ay sonra devlet yükümlülüğü kurasına tekrar katıldım. Kastamonu Tosya Acil Serviste pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra 2017 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya hak kazandım. 19 Mart 2018 tarihinde başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.