



**T.C.**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ALT VE ÜST ÜRİNER SİSTEM**  
**ENFEKSİYONLARI TANISINDA**  
**GALEKTİN-3**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Seher AÇAR**

**Ocak 2017**



**T.C.**

**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ALT VE ÜST ÜRİNER SİSTEM  
ENFEKSİYONLARI TANISINDA**

**GALEKTİN-3**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Seher AÇAR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ**

**Ocak 2017**

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince ve tezimi hazırlama aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen, büyük bir özveri ve sabırla çalışmalarına destek olan, değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ'a,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince klinik tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ'a,

Eğitimim süresince bizlerden her konuda desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerimin artmasına katkı sağlayan, bundan sonraki meslek hayatımın şekillenmesini sağlayan klinik hocalarımdan Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa DİLEK'e , Sayın Doç.Dr.Mustafa Erkoçoğlu'na , Sayın Doç. Dr. Halil İbrahim Atasoy'a, Sayın Doç. Dr. Hüseyin ALTUNHAN'a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Yorucu ve uzun mesai saatlerinde birlikte çalıştığım kıymetli meslektaşlarım, asistan arkadaşlarıma; tezimin mikrobiyoloji kısmında titiz ve özverili bir şekilde yardım eden Uzm. Şeyda KARABÖRK'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan ve her zaman fedakarlık ve özveri gösteren, sevgilerini hep hissettiğim annem ve babam Özgül ve Murat AÇAR'a, bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan kardeşlerim Elif ve Merve AÇAR'a ve küçüğümüz Mustafa AÇAR'a teşekkürlerimle...

Dr. Seher AÇAR

OCAK 2017

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
ÖZET .....	VI
SUMMARY.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE) .....	2
2.1.1.Tanımlar .....	2
2.1.1.1. Mikrobiyolojik Tanımlar .....	2
2.1.1.1.1.Bakteriüri.....	2
2.1.1.1.2. Anlamlı Bakteriüri .....	2
2.1.1.1.3.Belirtisiz (Asemptomatik) Bakteriüri .....	3
2.1.1.2. Klinik Tanımlamalar .....	3
2.1.1.2.1. Sistit .....	3
2.1.1.2.2.Akut Üretral Sendrom .....	4
2.1.1.2.3.Asemptomatik Bakteriüri .....	4
2.1.1.2.4. Akut Piyelonefrit .....	4
2.1.1.2.5. Kronik Piyelonefrit .....	4
2.1.1.2.6. İntrarenal veya Perinefritik Abse .....	5
2.1.1.2.7. Ürosepsis .....	5
2.1.1.3. Tekrarlayan İYE .....	5
2.1.1.3.1.Persistan Bakteriüri .....	6
2.1.1.3.2.Relaps .....	6
2.1.1.3.3.Reenfeksiyon .....	6
2.1.2. Epidemiyoloji .....	6
2.1.3.Etyoloji.....	8
2.1.4.Patogenez.....	9
2.1.4.1.İYE’de Kolaylaştırıcı Faktörler.....	9
2.1.4.1.1.Üretra Anatomisi, Uzunluğu .....	9

2.1.4.1.2.Üriner Obstrüksiyon .....	10
2.1.4.1.3.İşeme Bozukluğu .....	10
2.1.4.1.4.Kabızlık .....	10
2.1.4.1.5.İmmunolojik Faktörler .....	11
2.1.4.1.6.Kan Grubu .....	11
2.1.4.1.7.Prepisyum ve Sünnet.....	11
2.1.4.1.8.Veziköüretal Reflü (VUR).....	12
2.1.4.1.8.1.Primer VUR .....	13
2.1.4.1.8.2.Sekonder VUR .....	14
2.1.4.2.Periüretal Bakteriyel Flora .....	14
2.1.4.3.Konakçıya Ait Faktörler .....	15
2.1.4.3.1. Mesanenin Korunma Mekanizması.....	15
2.1.4.3.2. İdrarın Korunma Mekanizmaları .....	15
2.1.4.4.Bakteriyel Özellikler .....	16
2.1.4.5.Üroepitelyumun İnflamatuvar Yanıtı .....	20
2.1.4.6.Renal Hücre Hasarı .....	21
2.1.4.7.Fibrozis ve Renal Skar.....	22
2.1.5. Klinik Bulgular .....	23
2.1.5.2.Alt ve Üst İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Ayırıcı Tanısı .....	24
2.1.6.Tanı Yöntemleri.....	25
2.1.6.1.Öykü .....	26
2.1.6.2.Fizik Muayene .....	26
2.1.6.3.Laboratuvar Tetkikleri.....	26
2.1.6.3.1.İdrar Örneğinin Alınması.....	27
2.1.6.3.1.1.Torba İdrarı .....	27
2.1.6.3.1.2.Suprapubik Aspirasyon .....	28
2.1.6.3.1.3.Mesane Kateterizasyonu .....	28
2.1.6.3.1.4.Orta Akım İdrarı .....	28
2.1.6.3.2.İdrar Örneğinin Makroskopik İncelenmesi.....	29
2.1.6.3.3.İdrar Dansitesi .....	29
2.1.6.3.4.İdrar Örneğinin Kimyasal İncelenmesi.....	29
2.1.6.3.4.1.Protein .....	30
2.1.6.3.4.2.Glikoz .....	30
2.1.6.3.4.3.Hemoglobin .....	31

2.1.6.3.4.4.Lökosit Esteraz .....	31
2.1.6.3.5.İdrarın Mikroskopik İncelenmesi.....	31
2.1.6.3.5.1.Standart Işık Mikroskopik İncelemesi .....	32
2.1.6.3.5.1.1.İdrar Sedimentinin Giemsa İle Boyanması .....	32
2.1.6.3.6.Mikrobiyolojik İnceleme Yöntemleri .....	33
2.1.6.3.6.1.Gram Boyama İle İdrarın İncelenmesi.....	33
2.1.6.4.Görüntüleme Yöntemleri .....	34
2.1.6.4.1.Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG) .....	35
2.1.6.4.2.Ultrasonografi (USG) .....	36
2.1.6.4.3.Voiding sistoüretrografi (VSUG) .....	36
2.1.6.4.4.İntravenöz Pyelografi (IVP) .....	37
2.1.6.4.5.Retrograd Pyelografi.....	37
2.1.6.4.6.Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) .....	37
2.1.6.4.7.Nükleer Tıp Yöntemleri.....	38
2.1.6.4.7.1.Teknisyum 99m Dimerkapto Süksinik Asit (DMSA) Sintigrafisi	38
2.1.6.4.7.2.Teknisyum99 Dietilen Triamin Pentaasetik Asit (DTPA) Sintigrafisi	39
2.1.6.4.7.3.Teknisyum 99m Merkaptto Asetil Triglisin (Tc-99m MAG3) Sintigrafisi .....	39
2.1.7.Tedavi .....	40
2.1.7.1.Antibiyotik Tedavisi.....	40
2.1.7.2.Cerrahi Tedavi .....	46
2.1.7.3.Profilaksi .....	46
2.1.8.Prognoz .....	48
2.1.9.Üriner Sistem Enfeksiyonlu Hastanın İzlemi.....	49
2.1.10.Komplikasyonlar .....	49
2.1.10.1.Tekrarlayan İYE.....	49
2.1.10.2.Skarlaşma ve Kronik Böbrek Yetersizliği .....	50
2.1.10.3.Hipertansiyon .....	51
2.1.2.Enflamasyon Hakkında Genel Bilgi.....	52
2.1.2.1. Doğal İmmüitede Galektin-3'ün Rolü .....	54
2.1.2.2.Lektin grubundaki adezyon molekülleri .....	54
2.1.2.2.1.Selektinler .....	55
2.1.2.2.2.Galektinler .....	55

2.1.2.2.2.1.Galektin -3 .....	56
2.1.2.2.2.1.1.Fizyolojik immün cevapta galektin-3'ün yeri .....	57
2.1.2.2.2.1.2.İmmün Hücre Proliferasyonu ve Apoptozun Regülasyonu .....	58
2.1.2.2.2.1.3.Fibroz ve Galektin-3 Düzeyi .....	58
2.1.2.2.İnterlökin-6 (IL-6).....	59
2.1.2.3.Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin(NGAL).....	59
2.1.2.3.1.NGAL ve böbrek hasarı ilişkisi.....	60
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>62</b>
3.1. Olgu Seçimi .....	62
3.2. Mikrobiyolojik Analiz.....	63
3.3. İstatistiksel Analiz .....	63
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>64</b>
4.1.Demografik Bulgular .....	64
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>82</b>
<b>6.SONUÇ .....</b>	<b>89</b>
<b>6.KAYNAKLAR.....</b>	<b>90</b>
<b>8. TABLOLAR DİZİNİ .....</b>	<b>107</b>
<b>9. ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ.....</b>	<b>108</b>
<b>10. SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>109</b>

## ÖZET

**Dr.Seher Açar, Çocukluk çağında alt ve üst üriner sistem enfeksiyonları tanısında kullanılan galektin-3'ün önemi, AİBÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2017**

**Giriş:**İdrar yolu enfeksiyonları (İYE); hekime en sık başvuru alan bakteriyel hastalıklar arasındadır. Hastaların farklı klinik tablolarla başvurabilmeleri nedeniyle tanı ve tedavi gecikebilmektedir. Bu nedenle İYE'nin erkenden tanısını koyabilecek biyomarkere ihtiyacı bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız galektin-3'ün bu amaçla kullanılıp kullanılmayacağını test etmektir.

**Gereç ve Yöntem:**Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik kurulu tarafından onaylanan ve üniversitesi BAP kurulunca desteklenen bu çalışma, Eylül 2015 - Eylül 2016 tarihleri arasında yapıldı. Hedef kitlemiz 1 ay-18 yaş aralığındaki hastalardı. Çalışmaya, idrar kültürü sonucuna göre İYE tanısı konulan 30 hasta ve 30 sağlıklı kişi dahil edildi. Tanı anında tam idrar tetkiki, hemogram, CRP ve sedimentasyon çalışıldı. Eş zamanlı olarak galektin-3, NGAL, IL-6 tetkikleri için serum örnekleri toplandı. Gerek görülen hastalara renal USG, VSUG ve DMSA görüntülemeleri yapıldı.

**Bulgular:**Araştırmaya dahil edilen hastaların 17 tanesi (%56.6) kız ve 13 tanesi (%43.3) erkek idi. Hastaların 8 tanesi (%26.6) üst İYE ve 22 tanesi de (%73.3) alt İYE idi. Kontrol grubuna göre hasta grubunda serum galektin-3 ( $147.5 \pm 62.1$  pg/ml'e karşılık  $111.3 \pm 56.8$  pg/ml,  $p=0.022$ ), serum NGAL ( $131.9 \pm 71.3$  ng/ml'e karşılık  $97.2 \pm 50.3$  ng/ml,  $p=0.03$ ), WBC ( $9905 \pm 3464.4$   $\mu$ L'e karşılık  $7037.6 \pm 1807.5$   $\mu$ L,  $p<0.001$ ), nötrofil ( $5618.7 \pm 3971.9$   $\mu$ L'e karşılık  $3726.0 \pm 1443.9$   $\mu$ L,  $p=0.01$ ), lenfosit ( $3269.3 \pm 1786.8$   $\mu$ L'e karşılık  $2359.7 \pm 1083.4$   $\mu$ L,  $p=0.02$ ) ve sedimentasyon ( $17 \pm 13$  mm/saate karşılık  $8.3 \pm 3.9$  mm/saat,  $p=0.03$ ) değerleri anlamlı oranda yüksekti.

Ateş (%75'e karşılık %9,  $p=0.005$ ) ve kostovertebral açıda hassasiyet (%100'e karşılık %0,  $p=0.003$ ) üst İYE tanılı olanlarda anlamlı oranda yüksekti.Üst İYE tanılı olanlarda galektin-3 ( $185.3 \pm 60.7$  pg/ml'ye karşılık  $133.9 \pm 58$  pg/ml,  $p=0.02$ ), IL-6 ( $145.1 \pm 59$  ng/L'a karşılık  $84.8 \pm 64$  ng/L,  $p=0.01$ ), NGAL ( $171.9 \pm 77.3$  ng/ml'a karşılık  $117.4 \pm 64.8$  ng/ml,  $p=0.05$ ), nötrofil ( $9865.0 \pm 4653.3$   $\mu$ L'a karşılık  $4074.5 \pm 2280.6$   $\mu$ L,  $p=0.001$ ), CRP ( $95.8 \pm 58.8$  mg/L'a karşılık  $3.7 \pm 8.8$  mg/L,  $p=0.001$ ), eritrosit sedimentasyon hızı ( $32.9 \pm 15.5$  mm/saate



karşılık  $11.3 \pm 6.0$  mm/saat,  $p < 0.001$ ), NLR ( $6.0 \pm 3.2$ 'a karşılık  $1.5 \pm 1.6$ ,  $p = 0.02$ ) ve CRP/MPV ( $14.0 \pm 8.6$ 'a karşılık  $0.5 \pm 1.2$ ,  $p < 0.001$ ) değerleri anlamlı oranda yüksek idi.

Serum galektin-3 seviyesi ile IL-6 ( $r = 0.57$ ,  $p = 0.001$ ), NGAL ( $r = 0.68$ ,  $p = 0.001$ ), CRP ( $r = 0.4$ ,  $p = 0.02$ ), sedimentasyon ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.03$ ) ve CRP/MPV oranı ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.02$ ) arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki bulundu.

Regresyon analizinde serum galektin-3 pozitifliğine ateşin (OR:7.7 (95% CI:1.1-52.1),  $p = 0.04$ ) ve kusmanın (OR:48.1, (95% CI:1.8-1235.4),  $p = 0.02$ ) etkisinin yanında CRP'nin ( $r^2 = 0.14$ ,  $p = 0.01$ ), sedimentasyonun ( $r^2 = 0.18$ ,  $p < 0.001$ ), IL-6'nın ( $r^2 = 0.5$ ,  $p < 0.001$ ) ve NGAL'in ( $r^2 = 0.88$ ,  $p < 0.001$ ) etkisinin olduğunu saptadık.

İdrar kültürlerinde gram (-) üremesi olanlarda galektin-3 seviyesi  $161.5 \pm 61.4$  pg/ml iken, gram (+) olanlarda  $99.5 \pm 22.3$  pg/ml olarak saptandı ( $p = 0.057$ ).

Üst İYE tanılı olanlardan 2 tanesinde (%40) renal skar saptandı. Galektin-3 düzeyi skar saptananlarda  $217.7 \pm 30.9$  pg/ml iken, saptanmayanlarda  $122.9 \pm 38.2$  pg/ml idi ( $p = 0.054$ ).

Serum galektin-3'ün  $94.8$  pg/ml cut-off değerinde anlamlıya yakın oranda İYE tanısını (Sensitivite %57, spesifite %59,  $p = 0.053$ ) ve  $130$  pg/ml cut-off değerinde ise üst İYE tanısını koyabileceğini saptadık (Sensitivite %87, spesifite %68,  $p = 0.02$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda denediğimiz serum galektin-3'ün hem İYE tanısını koymada ve hem de üst-alt İYE ayırımında geleneksel inflamasyon markerlarına alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Galektin-3'ün üst İYE bulguları olan ateş ve kusma yanında CRP, sedimentasyon, IL-6 ve NGAL gibi markerlar ile pozitif korelasyon göstermesi üst İYE tanısında kullanılabileceğine dair düşüncemizi güçlendirmiştir. Serum galektin-3'ün  $94.8$  pg/ml cut-off değerinde anlamlıya yakın oranda İYE tanısını koyabileceğini ve  $130$  pg/ml cut-off değerinde ise üst İYE'yi alt İYE'den ayırabileceğini saptadık Serum galektin-3 seviyesinin aynı zamanda İYE'de etken mikroorganizmanın grubuna ve renal skarın varlığına karar verilebilmesine de imkan verecek kadar istatistiksel olarak anlamlıya yakın oranlarda artabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Alt idrar yolu enfeksiyonu, üst idrar yolu enfeksiyonu, galektin-3, çocuk

## SUMMARY

**Seher Açar, M.D. The importance of galectin-3 used in the diagnoses of upper and lower urinary tract infections in pediatric patients, AİBÜ Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Specialization in Medicine, Bolu, 2017**

**Introduction:** Urinary tract infections (UTI) are among the most common bacterial complaints, and are critical due to their acute effects as well as the problems they cause in the late term. The diverse range of clinical pictures among patients may delay diagnosis and treatment, pointing to the need for quick and reliable biomarkers that may provide early diagnosis and supply information on the severity and localization of UTI. This study aims to test whether a new biomarker, serum galectin-3, can be used for this purpose.

**Materials and Methods:** Approved by the Ethics Committee of Abant İzzet Baysal University and supported by the Council of Scientific Research Projects, this study was carried out in the Pediatrics Clinic of the Training and Research Hospital of Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine between September 2015 and September 2016. The target group was comprised of patients aged between 1 month and 18 years who applied to our clinic. The study sample included 30 patients diagnosed with UTI according to 10<sup>5</sup> colony forming units in the urine culture, and 30 healthy individuals. Active complaints of patients at the time of diagnosis were noted down. Patients with growth of urinary culture were administered complete urine test, hemogram, CRP, and urine sediment at the time of diagnosis. Serum samples for galectin-3, NGAL, IL-6 tests were simultaneously taken. Renal USG, VSUG, and DMSA imaging was performed where necessary.

**Results:** The study group was composed of 17 girls (56.6%) and 13 boys (43.3%) with a mean age of 6.3 years. Of the patients in the study group, 8 (26.6%) were diagnosed with upper UTI, and 22 (73.3%) with lower UTI. The number of patients diagnosed with recurrent UTI was 13 (43.3%).

The analysis of the laboratory findings of all the individuals participating in the study revealed that the patient group had significantly higher levels of serum galectin-3 (147.5±62.1 pg/ml vs. 111.3±56.8 pg/ml, p=0.022), serum NGAL 131.9±71.3 ng/ml vs. 97.2±50.3 ng/ml, p=0.03), WBC (9905±3464.4 µL vs. 7037.6 ±1807.5 µL, p<0.001), neutrocytes (5618.7±

3971.9  $\mu\text{L}$  vs.  $3726.0 \pm 1443.9 \mu\text{L}$ ,  $p=0.01$ ), lymphocytes ( $3269.3 \pm 1786.8 \mu\text{L}$  vs.  $2359.7 \pm 1083.4 \mu\text{L}$   $p=0.02$ ), and sedimentation ( $17 \pm 13 \text{ mm/hour}$  vs.  $8.3 \pm 3.9 \text{ mm/hour}$ ,  $p=0.03$ ) compared to healthy individuals.

The analysis of clinical features of patients showed that upper UTI patients had significantly more severe complaints of fever (75% vs. 9%,  $p=0.005$ ) and costovertebral angle tenderness (100% vs. 0%,  $p=0.003$ ) when compared to patients with lower UTI.

Laboratory analyses revealed that patients with upper UTI had significantly higher levels of galectin-3 ( $185.3 \pm 60.7 \text{ pg/ml}$  vs.  $133.9 \pm 58 \text{ pg/ml}$ ,  $p=0.02$ ), IL-6 ( $145.1 \pm 59 \text{ ng/L}$  vs.  $84.8 \pm 64 \text{ ng/L}$ ,  $p=0.01$ ), NGAL ( $171.9 \pm 77.3 \text{ ng/ml}$  vs.  $117.4 \pm 64.8 \text{ ng/ml}$ ,  $p=0.05$ ), neutrocytes ( $9865.0 \pm 4653.3 \mu\text{L}$  vs.  $4074.5 \pm 2280.6 \mu\text{L}$ ,  $p=0.001$ ), CRP ( $95.8 \pm 58.8 \text{ mg/L}$  vs.  $3.7 \pm 8.8 \text{ mg/L}$ ,  $p=0.001$ ), erythrocyte sedimentation rate ( $32.9 \pm 15.5 \text{ mm/hour}$  vs.  $11.3 \pm 6.0 \text{ mm/hour}$ ,  $p<0.001$ ), NLR ( $6.0 \pm 3.2$  vs.  $1.5 \pm 1.6$ ,  $p=0.02$ ) and CRP/MPV ( $14.0 \pm 8.6$  vs.  $0.5 \pm 1.2$ ,  $p<0.001$ ), and significantly lower levels of lymphocytes ( $1955.0 \pm 799.1 \mu\text{L}$  vs.  $3747.3 \pm 1816.2 \mu\text{L}$ ,  $p=0.003$ ) and GFR ( $145.4 \pm 14.3 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  vs.  $166.9 \pm 23.1 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ,  $p=0.03$ ) than lower UTI patients.

A significant positive correlation was found between the level of serum galectin-3 and IL-6 ( $r=0.57$ ,  $p=0.001$ ), NGAL ( $r=0.68$ ,  $p=0.001$ ), CRP ( $r=0.4$ ,  $p=0.02$ ), sedimentation ( $r=0.38$ ,  $p=0.03$ ) and CRP/MPV rate ( $r=0.41$ ,  $p=0.02$ ) in the patient group.

Logistic regression analysis showed that fever (OR:7.7 (95% CI:1.1-52.1),  $p=0.04$ ) and vomiting (OR:48.1, (95% CI:1.8-1235.4),  $p=0.02$ ) result in positive serum galectin-3. In addition, according to the findings of linear regression analysis, CRP ( $r^2=0.14$ ,  $p=0.01$ ), sedimentation ( $r^2=0.18$ ,  $p<0.001$ ), IL-6 ( $r^2=0.5$ ,  $p<0.001$ ) and NGAL ( $r^2=0.88$ ,  $p<0.001$ ) affect serum galectin-3 levels.

Microorganisms growing in urine culture were classified as gram (+) and gram (-), and the galectin-3 level was found to be  $161.5 \pm 61.4 \text{ pg/ml}$  and  $99.5 \pm 22.3 \text{ pg/ml}$  in patients with gram (-) and gram (+) growth, respectively, indicating a nearly significant difference between the two groups ( $p=0.057$ ).

The number of patients with upper UTI that were given a DMSA scan was 5 (62.5%), and renal scarring was found in 2 of them (40%). The galectin-3 level was found to be  $217.7 \pm 30.9$

pg/ml and  $122.9 \pm 38.2$  pg/ml in patients with and without renal scarring, respectively. The difference between these two groups was nearly significant ( $p=0.054$ ).

In order to make a predictive diagnosis of UTI based on galectin-3 levels, a ROC curve including all participants was plotted, and it was found that serum galectin-3 may nearly significantly indicate UTI at the cutoff value of 94.8 pg/ml (sensitivity 57%, specificity 59%,  $p=0.053$ ). Another ROC curve was plotted based on patients diagnosed with UTI to predict the diagnostic value of serum galectin-3 in upper UTI, which showed that serum galectin-3 can be used for upper UTI diagnosis at the cutoff value of 130 pg/ml (sensitivity 87%, specificity 68%,  $p=0.02$ ).

**Conclusions:** The findings of this study lead to the conclusion that serum galectin-3 may be an alternative to conventional inflammation markers both in the diagnosis of UTI and in the discrimination between upper and lower UTI. The observation that galectin-3 levels were higher in cases with upper UTI symptoms of fever and vomiting, and that galectin-3 was positively correlated with valid markers of upper UTI such as CRP, sedimentation, IL-6, and NGAL support the prospect of galectin-3 being used in the diagnosis of upper UTI. It was found that serum galectin-3 can serve as a nearly significant marker for diagnosis of UTI at the cut off value of 94.8 pg/ml, and discriminate upper UTI from lower UTI at the cutoff value of 130 pg/ml. Levels of serum galectin-3 may increase as to (nearly significantly) indicate which group active microorganisms belong to and whether renal scarring is present. There is a need for large scale studies for more reliable findings.

**Keywords:** lower urinary tract infection, upper urinary tract infection, galectin-3, child

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) normal şartlar altında steril olan idrar ve idrar yollarının bakteri, mantar, virus gibi mikroorganizmalarla enfekte olması şeklinde tanımlanır (1). Çocuklarda İYE en sık görülen enfeksiyonlardan biri olmakla birlikte gerçek görülme sıklığına ait veriler yetersizdir. Hastaneye ateş yüksekliği ile başvuran çocuklarda %3,3-9 sıklıkta saptanmaktadır. Kısa ve uzun dönem komplikasyonları nedeniyle tanı ve tedavisi önemlidir (1-3).

İYE, çocuklarda sık görülmesi dışında yenidoğan döneminde bakteriyemi ve menenjit gibi sekonder enfeksiyonlara neden olup ölümcül seyredebilme riski vardır. İYE'nin erken tanısı ile enfeksiyona neden olabilecek üriner sistem anomalilerinin tespiti ve tekrarlayan enfeksiyonların engellenmesi amaçlanmaktadır (1-6).

İYE'nin akut etkileri yanında geç dönemde gelişen sorunları da mutlaka göz önünde bulundurmak gereklidir. Uzun dönem sorunlar genelde erken yaşta geçirilen ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında görülür. Böbrek hasarı gelişimi, glomeruler filtrasyonun azalması ve özellikle çocuklarda böbrek gelişiminde gerileme olması, erişkin yaşta hipertansiyon, proteinüri ve böbrekte yaygın hasarlanma sonucu kronik böbrek yetmezliği gelişmesi uzun dönemde görülen sorunlar arasındadır (3). Ülkemizde çocuklarda kronik böbrek yetmezliği etiyolojisinde İYE ve vezikoüreteral reflü (VUR) %19 gibi önemli bir orana sahiptir. Erken tanı ve tedavi böbrek fonksiyonlarını korumak için önemlidir (7).

İYE olan çocuklarda ateş, karın ağrısı gibi veya idrara yönelik yakınmaların yanı sıra akut faz reaktanları da enfeksiyon düzeyi hakkında fikir verebilir (8). Ağır enfeksiyon sonrası meydana gelen renal skar, bakterinin renal dokuya invazyonu ve renal medullada oluşan inflamatuvar yanıtı bağlıdır (6, 8, 9).

Biz de bu çalışmada literatürde inflamasyon markırı olarak kullanılmaya başlanan galektin-3 molekülünün, İYE'de yardımcı tanı markırı olarak kullanılıp kullanılmayacağını incelemeye çalışacağız.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE)**

#### **2.1.1.Tanımlar**

Normalde steril olan idrar ve idrar yollarının bakteri, mantar veya virus gibi çeşitli mikroorganizmalarla enfekte olması İYE olarak tanımlanmaktadır (10). Son yıllarda bu tanımlama içerisinde mikroorganizmanın cinsi, enfeksiyonun lokalizasyonu (alt-üst), klinik semptomların olup olmaması (semptomatik, asemptomatik), enfeksiyonun seyri (akut, rekürren) gibi gibi kriterlere yer verilmesi önerilmektedir (11) .

#### **2.1.1.1. Mikrobiyolojik Tanımlar**

##### **2.1.1.1.1.Bakteriüri**

Mesane idrarında bakteri bulunmasıdır. Normal şartlarda mesanenin steril olması nedeniyle bakteriüri, enfeksiyona veya idrar örneğinin alınması sırasında üretral veya periüretral flora ile bulaşmaya bağlı görülür.

##### **2.1.1.1.2. Anlamli Bakteriüri**

Bakteriürinin, enfeksiyona ya da bulaşa bağlı olduğunu ayırt etmede kullanılan bir terimdir. Genel olarak taze bakılan idrarda 1 ml'de  $10^5$  veya daha fazla koloni oluşturan bakteri (CFU) saptanması anlamli bakteriüri olarak kabul edilir. Ancak bu değer klinik duruma, çocuğun yaşına ve idrarın alım yöntemine göre değişir. Anlamli bakteriüri kriterleri :

- Semptomatik kız hastada ml'de  $10^2$  CFU koliform bakteri veya ml'de  $10^5$  CFU koliform olmayan bakteri saptanması,
- Semptomatik erkek hastada ml'de  $10^3$  CFU bakteri saptanması,
- Asemptomatik hastada ardışık alınan iki idrar örneğinde ml'de  $10^5$  CFU bakteri saptanması,
- Semptomatik hastada suprapubik aspirasyonda herhangi bir bakteri üremesi,
- Kateterle alınan idrar örneğinde ml'de  $10^2$  CFU bakteri saptanmasıdır (2).

#### **2.1.1.1.3. Belirtisiz (Asemptomatik) Bakteriüri**

Üriner yola ait herhangi bir yakınması olmayan hastada anlamlı bakteriüri saptanmasıdır (1, 2).

#### **2.1.1.2. Klinik Tanımlamalar**

İYE, üriner yolun tümünü veya bir parçasını kapsayabilir. Klinik tanımlamalar, tutulan bölgeyi ayırt etmede kullanılır.

##### **2.1.1.2.1. Sistit**

Ağrılı, sık idrar yapma gibi bulgularla birlikte olan mesane enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır. En sık okul çağındaki kızlarda görülür ve %25 olguda tekrarlama eğilimi gösterir. Fakat aynı bulgulara mesane ve üretrada enfeksiyon olmaksızın hiperkalsiüri, kristalüri, vulvovaginit veya üretra bölgesinin deterjan-sabun-banyo köpüğü gibi kimyasallarla teması gibi durumlarda da karşılaşılabileceği unutulmamalıdır (1, 12).

#### **2.1.1.2.2. Akut Üretral Sendrom**

Ağrılı ve sık idrar yapma yakınmaları olup idrar örneklerinde anlamlı bakteriüri saptanamayan hastalar için kullanılan bir tanımlamadır. Bu tanı içinde mesane ve üretranın bakteriyel enfeksiyonları ve sistit tablosu da yer almaktadır (1, 12). İdrar kültüründe üreme olan olgulara antibiyotik tedavisi verilmesi önerilmektedir.

#### **2.1.1.2.3. Asemptomatik Bakteriüri**

İYE, çocuklarda her zaman semptomatik seyretmez, asemptomatik bakteriüri şeklinde de görülebilir. Asemptomatik bakteriüri (ABÜ) çocuklarda, bütün yaş gruplarında semptomatik İYE'den daha sık görülmektedir. ABÜ oranı çocuklarda yaşa göre değişiklik göstermektedir, özellikle kız çocuklarında okul döneminde görülme sıklığı artar. Görülme sıklığı kızlarda %0.8-1.8 iken, erkeklerde %0.04-0.5 olarak bildirilmektedir (13). Kısa süreli antibiyotik tedavisi ile bakteriüri kaybolur, ancak kızlarda tekrarlama riski vardır.

#### **2.1.1.2.4. Akut Piyelonefrit**

Akut piyelonefrit (APN); ateş, titreme, yan ağrısı, kosta-vertebral açığı hassasiyeti gibi belirti ve bulgularla seyreden böbrek parankimi ve toplayıcı sistemin bakteriyel enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır. Küçük çocuklar ateş ve kusma gibi nonspesifik bulgularla başvurabilmektedir (1, 12).

#### **2.1.1.2.5. Kronik Piyelonefrit**

Böbreğin özgün patolojik bir görünümünü yansıtan kronik piyelonefrit tanımı, genellikle böbrek ve pelvikaliksiel sistemin ilerleyici bakteriyel



enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan renal kortikal skar, pelvikalisial sistemde dilatasyon ve küntleşme meydana gelmesi tablosudur (1, 12) .

#### **2.1.1.2.6. İnrarenal veya Perinefritik Abse**

İYE'nun nadir görülen komplikasyonlarıdır. Olay böbrek parankiminde yer alır ise intrarenal, böbrek çevresi yumuşak dokuda yerleşim gösterir ise perinefritik abse olarak tanımlanır(1, 12).

#### **2.1.1.2.7. Ürosepsis**

Üriner sistem kökenli bakteriler aracılığı ile oluşan semptomatik bakteriyemi tablosu için kullanılan bir tanımlamadır (14). Nadir görülen bir İYE komplikasyonu olup, özellikle yenidoğanda göreceli olarak daha sık görülür (15).

#### **2.1.1.3. Tekrarlayan İYE**

İYE'ler antibiyotiklerle tedavi edilmesine karşın tekrarlama gösterir. Tekrarlayan enfeksiyonlar etiyolojilerine göre sınıflandırılmaktadır (16). Tekrarlayan İYE; 6 ayda 2'den fazla, 1 yıl içerisinde 3 veya 3'den fazla enfeksiyonun yinelemesi durumudur.

İYE özellikle idrar yollarında VUR gibi anatomik defekt, üriner obstrüksiyon, mesane divertikülü olan hastalarda %30-40 sıklıkla yineleyebilir(17). İYE olan yenidoğanların yaklaşık %25'inde yineleme görülür. Genel olarak kız çocuklarında yineleme riski %40, erkek çocuklarında %32'dir (13). Tekrarlayan enfeksiyonlar etiyolojilerine göre persistan bakteriüri, relaps ve reenfeksiyon şeklinde sınıflandırılmaktadır.

### **2.1.1.3.1.Persistan Bakteriüri**

Tedaviye rağmen idrar kültüründe üremenin devam etmesidir. En sık nedenler yetersiz antibiyotik tedavisi, tedavi edici dozun altında ilaç alımı, ilaca uyum sağlanamaması, malabsorbsiyon, ilaç metabolizmasındaki bozukluklar ve üropatojenin verilen antibiyotiğe dirençli olmasıdır. (18).

### **2.1.1.3.2.Relaps**

İlk saptanan mikroorganizmanın benzeri bakteri ile enfeksiyonun yineleme göstermesidir. Genellikle tedavi tamamlandıktan bir hafta sonra ortaya çıkmaktadır, ancak tedaviden 6 hafta sonrada görülebilmektedir (19). Ana neden bakterinin eradike edilememesidir. Genellikle anatomik bozukluk veya enfekte üriner sistem taşı, üreteral stent, üretral kateter gibi antibiyotik tedavisinin etkili olmadığı hazırlayıcı nedenler vardır (19).

### **2.1.1.3.3.Reenfeksiyon**

Reenfeksiyon ilk 6 ay içerisinde, ilk saptanan mikroorganizmadan farklı bir bakteri ya da aynı bakterinin farklı bir suşu ile enfeksiyonun yineleme göstermesidir (18).

## **2.1.2. Epidemiyoloji**

İYE'ler; çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır (20). İYE, çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir, özellikle hayatın ilk dekadında sık rastlanır (21, 22). Çocukluk çağı İYE prevalansı enfeksiyonun semptomatik veya asemptomatik olmasına, kullanılan tanı yöntemleri ve kriterlerine, değerlendirilen yaş grubu, cinsiyet ve toplumun özelliklerine göre değişmektedir(21, 23)

Semptomsuz seyredediğinden kesin insidansı saptamak ancak toplum taramaları ile mümkündür (21). İYE, kız ve erkek çocuklarda hayatın ilk yılında sıklıkla akut pyelonefrit şeklinde görülmektedir (24). Yaş dağılımına bakıldığında çocukların %64'ünün 5 yaş ve altında, bunların da yarısının 2 yaş ve altında olduğu belirlenmiştir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmeyle birlikte bu dönemde prevalansı yaklaşık 1.4/100.000'dir. Bu dönemdeki İYE'lerin %80'i erkek çocuklarda görülürken %20'si kızlarda görülmektedir.(25, 26). Altı aydan küçük erkek çocuklarda görülme sıklığının sünnet olmamışlarda sünnetlilere oranla 10 kat daha yüksek saptandığı bildirilmiştir(27, 28). Bu dönemden sonra enfeksiyon kızlarda daha sıktır. Çocukluk çağındaki kızların %8'i, erkeklerin ise %2'sinde İYE görülür(29). Bunun nedeni kızlarda üretranın daha kısa oluşuna ve buna bağlı olarak fekal bulaşma ile enfeksiyonun gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Erkek /kız oranı ilk 1 yaşta 2.8-5.4/1; 1 yaşından sonra 1/10 olarak tespit edilmiştir, 2-14 yaş arasında semptomatik İYE sıklığı erkek çocuklar için 1.6/1000/yıl, kız çocuklar için 3.8/1000/yıl olarak hesaplanmaktadır (30, 31).

Piyelonefrit için ilk atağın en sık görüldüğü dönem yaşamın ilk iki yılıdır. Buna karşın ilk sistit atağı hem kız hem erkek çocuklarda 2-4 yaş arasında olmaktadır. Yaşamın ilk 3 ayında asemptomatik bakteriüri erkek çocuklarda, kızlardan daha sık görülmektedir (32).

Asemptomatik bakteriüri sıklığı term yenidoğanlarda %1, pretermelerde ise %3 civarındadır (21). Okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalarda asemptomatik bakteriüri kızlarda %2.5 oranı saptanmış erkek çocuklarda ise asemptomatik bakteriüri hemen hemen hiç görülmemiştir. Okul çağı ve ergenlik dönemlerinde de benzer sonuçlar bulunmuştur (32).

Nazokomiyal İYE, yetişkinlerde hastane kaynaklı enfeksiyonların başında gelirken çocuklarda ise üçüncü sıklıkla görülmektedir (33, 34). İYE, çocukluk çağı hastane enfeksiyonlarının yaklaşık olarak % 13'ünden sorumludur (35). Hastane kaynaklı İYE'lerin % 85'i kateter ilişkili iken, % 5-10'u ise sistoskopi gibi ürolojik girişimlerden sonra gelişebilmektedir. Nazokomiyal İYE'de predizpozan faktörler kız cinsiyet, küçük yaş, altta yatan hastalık, kateterizasyon süresi olarak belirlenmiştir.

Kateterizasyon süresinin kısaltılması ile enfeksiyon hızlarının azaldığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (35).

### 2.1.3.Etyoloji

İYE'de tüm yaş gruplarında en sık saptanan etken Gram(-) enterik bakterilerdir. Escherichia coli (serotip 1,2,4,6,7,8,16,18,75,150) ilk İYE'lerin %75-90'undan sorumlu olan etkendir(15, 30, 36-39). Yineleyen enfeksiyonların %70-90'ında da E.coli'nin etken olduğu bildirilmektedir. Diğer sık rastlanan etkenler Klebsiella, Proteus, Staphylococcus saprophyticus ve Enterobacterdir (37-40). Pseudomonas aureginosa, Enterococcus, Staphylococcus ve Grup B streptokoklarda İYE'nin çocuklarda görülen nadir etkenleridir.

Ülkemizde de İYE etkeni olarak %54-87 oranında en fazla E. coli saptanırken, bunu Klebsiella, Proteus, Staphylococcus, Enterococcus ve Enterobacter izlemektedir (37). Proteus hem barsakta hem de hastane çevresinde bulunan gram (-) bir bakteridir. Üst üriner sisteme yerleştiğinde morbiditeyi arttırdığı saptanmıştır, özellikle 1 yaşından küçük erkek bebek ve çocuklarda sünnet derisi altına yerleşerek bu yaş grubundaki İYE'lerin % 30'undan sorumludur. Üreaz salgıladıklarından idrarı alkali yaparlar. Staphylococcus saprophyticus ve Üreaplasma urealyticum da üreaz salgılayan diğer bakterilerdir. İdrarın alkalileşmesi kalsiyum, magnezyum ve fosfatın çökmesiyle triple fosfat taşlarının gelişmesine yol açar(41).

Hastaneye yatan İYE'li hastalarda ise sorumlu mikroorganizma dağılımı oldukça farklılık göstermektedir (6, 12). E. coli görülme oranı %50'ye düşerken, geriye kalan hastalarda Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Providencia, Enterococcus ve S. epidermidis saptanmaktadır (1, 6, 12).

Fungal enfeksiyonlara daha nadir rastlanmaktadır, bunlardan Candida türleri en sık saptanan etkendir. Hastaların çoğunluğunu uzun süre foley kateter takılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, diabetes mellituslu olan ve kortikosteroid kullanan immunsuprese hastalar oluşturur (1, 2, 6, 39).

Bakteriler ve mantarlar dışında Chlamidya trochomatis, Ureaplazma uraliyticum ve virüsler (özellikle de adenovirus) oldukça nadir görülen İYE etkenleridir.

#### **2.1.4.Patogenezi**

İYE patogenezi konakçıya ve mikroorganizmaya ait birçok faktörden etkilenir (42). Normal şartlarda üretra distal kısmı hariç tüm üriner sistem sterilidir. İYE periüretral florada yer alan mikroorganizmaların assendan yol ile üriner sisteme girişi sonucu meydana gelir. Yenidoğan dönemi dışında nadiren hematojen yol ile İYE gelişebilir. Bu durum sıklıkla bakteriyemiye ikincil olarak gerçekleşir ve etken patojen sıklıkla Staphylococcus aureus'tur (1). Mikroorganizmaların hematojen yol ile üriner sisteme ulaşmaları için sıklıkla üreteral obstrüksiyon gibi bir sebebin bulunması gereklidir. Hematojen yayılım genellikle immunitesi zayıf, stafilakokal deri ya da sistemik enfeksiyonu olan bebekler ve tüberküloz gibi spesifik mikroorganizma varlığında olur (42).

#### **2.1.4.1.İYE'de Kolaylaştırıcı Faktörler**

Yineleyen İYE'li bazı hastalarda daha önce sözü edilen üropatojen ve üriner traktus epitel hücrelerine ait özellikler dışında hazırlayıcı faktörlerin de bulunduğu bilinmektedir.

##### **2.1.4.1.1.Üretra Anatomisi, Uzunluğu**

Kız çocuklarda üretranın kısa, düz oluşu ve anüse olan yakınlığı kızlarda İYE'nin daha sık görülmesini açıklayan en önemli nedenlerdir. Erkeklerde idrar akımını engelleyen fimozis ve meatus darlığı, kızlarda dar üretra çapı İYE için risk olarak bildirilmiştir (43).

#### **2.1.4.1.2.Üriner Obstrüksiyon**

Obstruksiyon, mekanik daralma ve nörolojik disfonksiyon gibi nedenlerle mesanenin tam olarak boşaltılamaması hem idrarda bakteri çoğalmasını artırır ve hem de enfeksiyonun üriner sistemin farklı bölgelerine yayılımını kolaylaştırır. Mesane boynu obstrüksiyonunu takiben mesanenin aşırı dilatasyonu hem mesanenin lokal savunma mekanizmalarını bozar ve hem de kalan rezidü idrar mikroorganizmaların üremesi için uygun bir besi yeri vazifesi görür (44). İYE’li çocuklarda değişik nedenlere bağlı gelişen üriner obstrüksiyon %10 vakada saptanmıştır (45). Üriner obstrüksiyonu olan hastalarda İYE etkeni olarak Proteus, Enterekok, Klebsiella, koagulaz (-) Stafilokoklar %15, E.coli ise %1 oranında saptanmaktadır. Kısmi olarak obstrükte bir böbrek, enfekte olduğu zaman daha hızlı ve daha büyük renal parankimal hasar oluşmaktadır.

Ürogenital sistem obstrüksiyonlarına; malformasyonlar, üriner sistem taşları, aberran damar, periüretral fibrozis, meatus stenozu, nörojen mesane, üreter duplikasyonu, ektopik üreter, ureterosele, posterior üretral valv, üretra darlığı, ureteropelvik bileşke darlığı, ureterovezikal darlık, kateter, dış basılar yol açabilir(33, 46, 47).

#### **2.1.4.1.3.İşeme Bozukluğu**

Normal üriner sistem anatomisine sahip çocuklarda anormal işeme şekli işeme bozukluğu olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda mesanenin tam boşaltılmaması ve mesane içi basıncın arttığı durumlarda oluşan ikincil VUR nedeniyle İYE sıklığı artmaktadır (12).

#### **2.1.4.1.4.Kabızlık**

Mesane fonksiyonunu yakından ilgilendiren bir diğer konu, barsak fonksiyonlarıdır. Tekrar eden İYE, VUR ve kabızlık arasında bir korelasyon mevcuttur. Bunun sebebinin teorik olarak mesanenin ve mesane boynunun dışkı

kütlesi tarafından mekanik olarak baskılanmasından kaynaklanıyor gibi görülse de, asıl sebebin konstipasyonlu çocuklarda aynı zamanda disfonksiyonel işemenin ve mesanenin tümüyle boşaltılamamasının olduğu düşünülmektedir (48). Hastaların bir kısmında konstipasyon tedavi edildikçe İYE sıklığı da azalmaktadır (1).

#### **2.1.4.1.5.İmmunolojik Faktörler**

Yenidoğan bebeklerin immün sistemi düşük serum IgA ve IgM seviyeleri nedeni ile göreceli olarak daha immatürdür. IgG plasenta yoluyla bebeğe geçse de 6 aydan sonra serum düzeyi düşer. Lenfosit ve immunglobulinler anne sütü aracılığıyla bebeğe geçtiği için anne sütü alan bebeklerin sekresyonlarında ve idrarlarında bulunan immunglobulin düzeyi adapte süt alan bebeklere kıyasla daha yüksek düzeydedir ve bakteriyel enfeksiyonlara daha az duyarlıdırlar (8).

#### **2.1.4.1.6.Kan Grubu**

Üroepitelyal hücre yüzeyinde genetik olarak kodlanan kan grubu antijenleri reseptör olarak veya bakteriyel tutunmayı bloke ederek bakteriyel adheransı etkileyebilir. Tekrarlayan İYE olan çocuklarda P1 kan grubu, non-sekretuar Lewis kan grubu ve resesif fenotipe daha sık rastlanmaktadır (12, 48).

#### **2.1.4.1.7.Prepsiyum ve Sünnet**

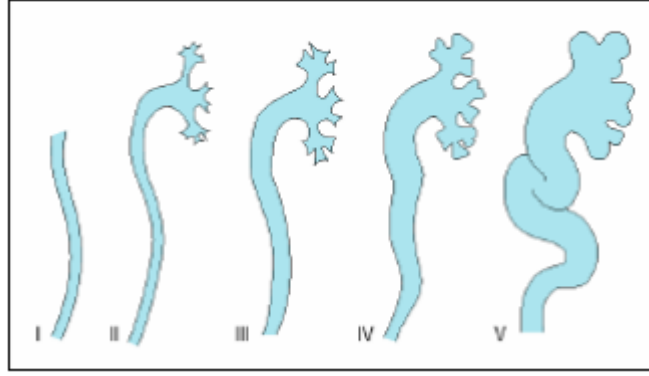
Sünnetli çocuklarda İYE sıklığının sünnetsiz çocuklardan daha az oranda saptandığı ve sünnet ile İYE sıklığının azaldığı birçok çalışmada bildirilmiştir (49, 50). Yaşamın ilk 6 ayında prepsiyumun altında kolonize olan bakteriler İYE gelişmesinde önemli risk faktörüdür (8). Üropatojenler nonkeratinize prepsiyum mukozasına tutunarak İYE'ye sebep olabilirler (8, 51). Piyelonefrit gelişme riski, tekrar eden İYE öyküsü, fimosiz, genitoüriner sistem anomalisi, yüksek dereceli VUR olan yenidoğanlar ile HIV enfeksiyon riski olan çocuklara sünnet uygulaması önerilmektedir (8, 49, 52).

#### 2.1.4.1.8.Vezikoüreteral Reflü (VUR)

VUR, idrarın mesaneden üreterlere ve renal pelvise geri kaçışıdır. Normalde üreterlere idrarın geri kaçışını önleyen fizyolojik mekanizmalardan (intramural üreterin mesaneye oblik girmesi, submukozal segmentin uzunluğunun yeterli olması, uygun üreter çapı, mesane kaslarının iyi işlev görebilmesi, distal üreterin uzunlamasına normal trigona yeterli fiksasyonu, normal üreteral fleksibilite ve peristaltizm) birisindeki bozukluk VUR'a neden olur. Normalde üreterovezikal bileşkede bir subap mekanizması vardır, üreterin submukozal parçası mesane boşalırken kollabe olarak VUR'u önler (53). VUR, akut piyelonefrit (APN) için önemli bir risk faktörüdür (42, 53, 54). Vezikoüreteral reflünün internasyonal derecelendirilmesi:

- 1. Derece:** Mesaneyi dolduran kontrast madde işeme esnasında ancak üreterin distal kesimine ulaşır.
- 2. Derece:** Kontrast madde renal kalikslere kadar çıkar.
- 3. Derece:** Üreter, renal pelvis ve kalikslerde orta dereceli dilatasyona rağmen, henüz renal kaliksler küntleşmemiştir.
- 4. Derece:** Üreter, renal pelvis ve kalikslerdeki dilatasyonlar yanında renal kaliksler küntleşmiştir.
- 5. Derece:** Reflünün bulunduğu tarafta ileri derecede hidro üreteronefroz ve kıvrıntılı bir üreter mevcuttur (Şekil 2.1.4.1.8.1) (55).





**Şekil 2.1.4.1.8.1: VUR'un derecelendirilmesi**

VUR, tekrarlayan İYE olan çocukların yaklaşık %30–50'sinde, APN kliniği olan çocukların %70'inde, kronik pyelonefrit skarı olan çocukların %85–100'ünde saptanmıştır (56, 57). Prenatal hidronefroz saptanan çocukların 1/3'ünde VUR varken, normal çocuklarda VUR prevalansı %0,4–1,8 (kızlarda %2,2 erkeklerde %0,6) olarak bulunmuştur. VUR en sık 1 yaş altında görülmekte olup yaşla birlikte azalmaktadır (56, 57).

#### **2.1.4.1.8.1.Primer VUR**

Primer VUR da altta yatan herhangi bir nöromüsküler bozukluk veya obstruktif hastalık yoktur. Üreterin mesaneye açılmadan önce submukoza altındaki kısmının kısalığı esas patolojidir. Üreterin distal submukozal uzunluğu VUR'u önlemede önemli bir faktördür. Buradaki kapak mekanizması mesane boşalırken antireflü özellik kazanır ancak submukozal üreter uzunluğu esas önleyici faktördür. Tek ya da çift taraflı olabilir (54).

Erkek çocuklarda daha sık ve daha yüksek derecelerde görülen primer VUR'un genetik temeli olduğuna ve geçişin multifaktöriyal veya poligenik olduğuna inanılmaktadır. Primer VUR gösterilen hastaların birinci dereceden asemptomatik yakınlarında da % 30 oranında VUR saptandığı bildirilmektedir, bu nedenle asemptomatik kardeşler de taranmalıdır (58).

#### **2.1.4.1.8.2.Sekonder VUR**

Üretero-vezikal anatomi normaldir; ancak bu gruptaki VUR, mesanenin fizyolojik boşaltımını engelleyen ve mesane içi basıncın yükselmesine neden olan nörojen mesane, disfonksiyonel işeme, mesane boynu obstruksiyonları, posterior üretral valv, üreterosel, divertikül gibi yapısal ve nörojenik nedenlere bağlıdır. Sekonder VUR sıklıkla iki taraflıdır (59).

Akut İYE sırasında ve enfeksiyon sonrası erken dönemde, mesane mukozası veya üreter alt ucundaki ödem ve bakteriyel toksinlerin etkisiyle üreter peristaltizminin bozulması, geçici VUR'a neden olabilir (24, 60). Hastaların %80'inde yaşın ilerlemesi ve çocuğun lineer büyümesine paralel olarak üreterin intravezikal segmenti de uzadığından zamanla VUR kendiliğinden ortadan kalkar. VUR'yü önemli kılan özelliği renal parankim harabiyetine sebep olmasıdır. Renal parenkimal hasarı belirleyen faktörler hastanın yaşı, geçirilen enfeksiyonların sıklığı ve VUR'un basıncıdır (61).

#### **2.1.4.2.Periüretral Bakteriyel Flora**

Periüretral bölge aerobik ve anaerobik bakteriler ile kolonizedir. Bu bakterilerin varlığı patojenik bakterilere karşı savunma mekanizması oluşturur. İYE oluşumunda ilk basamak periüretral flora bakterilerinin yerinin başta E. Coli olmak üzere gram negatif bakterilerin almasıdır. Antibiyotiklerin kullanımı bu değişimin nedeni olabilir. Hayatın ilk yıllarında sağlıklı çocuklarda periüretral bölge florasını enterokoklar ve enterobakterler olmak üzere barsak kökenli bakteriler oluştururlar. Bu kolonizasyon yaş ile birlikte değişim gösterir. Beş yaşından sonra enterobakter ve enterokoklara nadiren rastlanır. Kız çocuklarında E. coli baskın gram negatif bakteriler periüretral florayı oluştururken, erkek çocuklarda ilk altı ayda E. coli, sonrasında ise proteus baskın hale geçer (1).

### **2.1.4.3.Konakçıya Ait Faktörler**

Bakteriyel invazyona karşı fiziksel (VUR yokluğunda tek yönlü idrar akımı, üroepitel, adhezyon molekülleri), kimyasal (üriner proteinler) ve immunolojik (kompleman sistemi, sitokinler, kemokinler, defensinler) korunma mekanizmalarımız vardır (62). Diğer korunma mekanizmalarımız;

#### **2.1.4.3.1. Mesanenin Korunma Mekanizması**

Anatomik faktörler bakterilerin mesaneye ulaşmasını engelleyen en önemli faktörlerdir. Kızlarda İYE'nin daha sık olması üretranın daha düz, daha kısa ve anüse daha yakın olması nedeniyledir. Erkeklerde ise prostatik sekresyonda bulunan çinko içeren katyonik proteinler güçlü bir antibakteriyel etkinlik gösterir (1, 5, 21). Bu özelliklere rağmen bakteri mesaneye ulaşırsa bu sefer mesane korunma mekanizmaları devreye girer. Bu mekanizmalar; tam ve periyodik aralıklarla mesanenin boşaltılması, idrardaki bakteriyostatik maddeler ve mesane epitelium hücreleri tarafından bakterinin öldürülmesidir(1, 5).

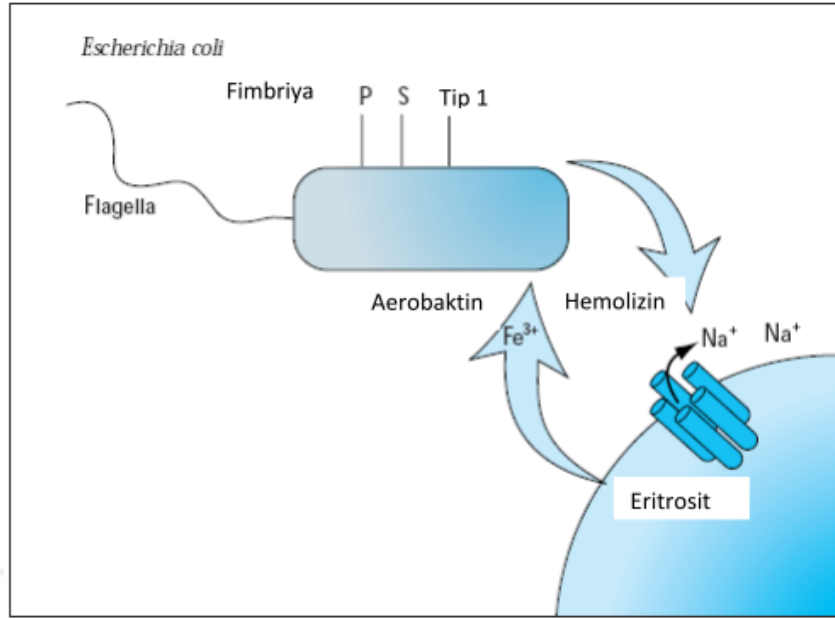
#### **2.1.4.3.2. İdrarın Korunma Mekanizmaları**

Normal koşullarda idrar antibakteriyel korunma mekanizmalarına sahiptir. Bakteriyel çoğalmayı inhibe eden en önemli faktörler idrar osmolaritesinin yüksekliği, yüksek üre konsantrasyonu, organik asit yoğunluğu ve idrar pH'sının düşüklüğüdür (1, 5). İdrarda bulunan Tamm-Horsfall Protein (THP) glikoprotein yapıda olup E.coli'nin üriner traktusa bağlanmasını sağlayan tip 1 fimbriya ile yarışarak bakterinin adhezyonuna engel olur (1).

#### 2.1.4.4.Bakteriyel Özellikler

Bakteriyel Yapışma: Üroepitelial hücelere bakterilerin yapışması, kolonizasyon ve özellikle işemeye rağmen bakterilerin kalıcılığı için şarttır. Bakteriyel yapışma, bakterinin yüzey elemanları ile (adhezin, fimbria, pili) epiteliyal mukus veya üroepitelial hücelerdeki reseptörler aracılığı ile olur (63).

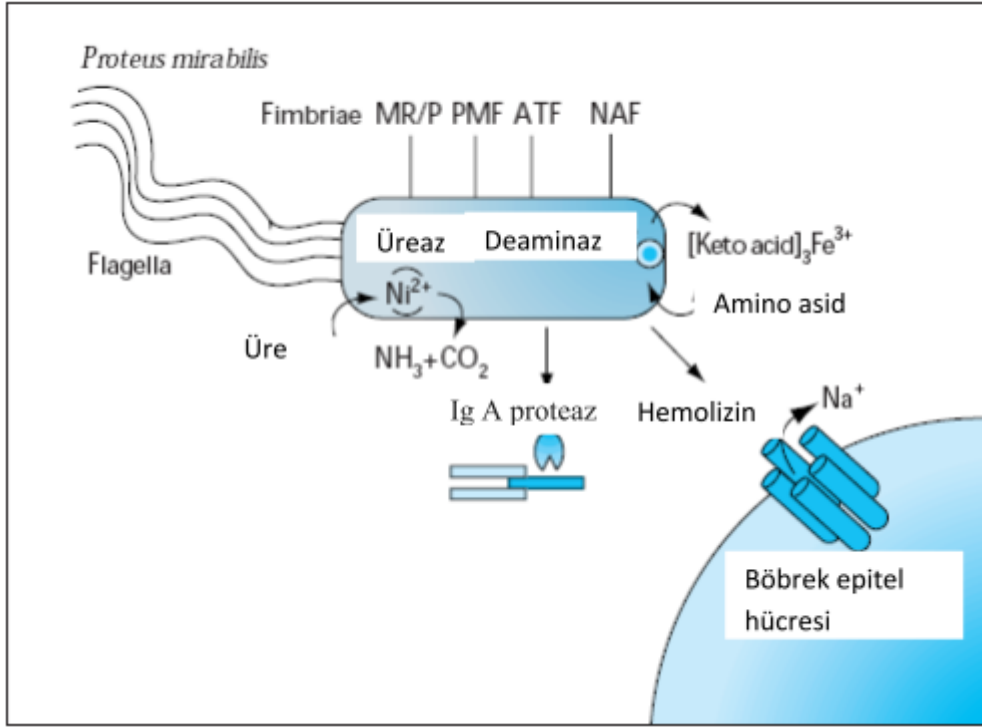
Üropatojenik E. Coli'nin yapışmasında fimbrialar temel rol oynarlar. Anatomik ve fonksiyonel anomalilerin olmadığı durumlarda adheziv kapasite en önemli üropatojenik E. Coli özelliğidir. E. coli S tipi, P tipi ve Tip 1 olmak üzere üç tip fimbria içerir. S ve P tipi üst üriner sistem epiteline ve böbrek epiteline, Tip 1 ise mesane epiteline tutunmayı sağlar (1, 64). Üropatojenik E. coli, epiteliyal hücelere glikokonjugat reseptörlere spesifik fimbriaları ile tutunur. P fimbrialar, P kan grubu antijenlerini tanıır ve akut piyelonefrit ile ilişkilidir (Şekil 2.1.4.4.1) (65). Reseptöre özgün parça fimbriyal çıkıntıda bulunur. Bağlayıcı reseptörlerden en yaygın olanı Gal  $\alpha$ 1-4Gal $\beta$ 'yı tanıyan glikolipit reseptördür. P fimbria içeren E. coli türleri barsakta daha uzun süre kalırlar. P fimbria pozitif E. coli türleri, P fimbria negatif türlere göre daha fazla IL-8 salınımına neden olurlar (1).



**Şekil 2.1.4.4.1: Üropatojenik E.coli'nin P fimriyaları ile P kan grubu antijeni arasındaki ilişki**

Tip 1 fimbriya, mannoz içeren reseptörlere bağlanır. Bu reseptörler üroepitelyumda bulunurlar. Ayrıca THP ve sekretuar Ig A gibi sekretuar glikoproteinlerde de bulunurlar. Bu durum üroepitelyal hücreleri bakteriyel kolonizasyondan korur (1, 15, 66). Tip 1 fimbria içeren E. coli suşları diğerlerine göre daha patojendir ve enflamatuvar yanıtı belirgin artırır (66).

Proteus mirabilis ve Klebsiellalarda tutunmadan sorumlu fimbria bulundururlar (Şekil 2.1.4.4.2) (65). S.saprophyticus, S.epidermidis ve S.aureus'a göre üroepitelyal hücrelere daha kolay tutunur (67-69).

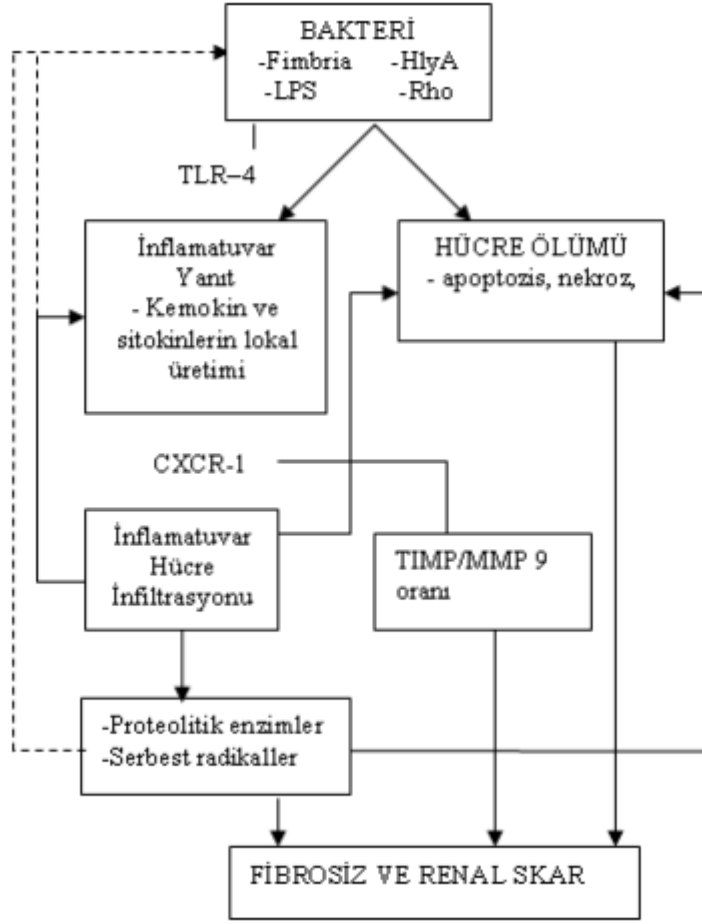


**Şekil 2.1.4.4.2: Proteus mirabilis'in böbrek epitelium hücresine tutunması**

Diğer Virülans Faktörleri; Hastalardan elde edilen E.coli tipleri sağlıklı çocukların fekal florasyndan elde edilen tiplerden farklı virülans faktörlerine sahiptirler. Bu faktörler; O antijeni ya da endotoksin, kapsüler ya da K antijeni ve adheziv faktörleridir. O antijeni toksiktir, ateş ve enflamasyonu tetikler. K antijeni fagositoz ve serumdaki antibakteriyel moleküllerin etkisinden korur (1). Ayrıca hemolizin böbrek tübül hücrelerinde zedelenme yaparak, kolisin ortamdaki diğer bakterileri öldürerek, aerobaktin demir bağlama kapasitesini artırarak bakterinin virülansına katkıda bulunan diğer faktörlerdir (62).

Bakteri virulans faktörleri enfeksiyon ve renal hücre hasarının şiddetinin belirlenmesinde önemli rolleri vardır. Bunlar immün yanıtı ve sitokin üretimini aktive ederler ve ayrıca direkt sitotoksik etkileri vardır (70).

E coli'nin renal epitelial hücreler üzerinde hasar oluşturabilmesi için bakteriyel adezyon, lipopolisakaridler (LPS) ve hemolizin gibi bakteriyel toksinler gerekir (70). E coli toksinleri üroepitelyum üzerinde direkt toksik etkilere neden olarak apoptoz veya nekroz aktivasyonuna neden olurlar (Şekil 2.1.4.4.3) (71).



**Şekil 2.1.4.4.3: Enfeksiyona bağlı renal hasar mekanizmaları**

Gram(-) bakterinin fimbria veya pili'si üroepitelyum üzerindeki bakteriyel adezyon açısından önemlidir. P-fimbria piyelonefrite neden olan virülen *E. coli* mikroorganizmalarının yaklaşık %80'inde eksprese olur. Tip 1 fimbria ise daha çok sistit ile ilişkilidir. İn vitro yapılan çalışmalar P fimbria, tip I fimbria ve F<sub>1</sub>C fimbrianın epiteliyal IL-8 sekresyonunu aktive ederek direkt olarak inflamatuvar yanıtı tetiklediği gösterilmiştir. Tip 1 fimbrianın etkisi LPS bağıyken, P-fimbria ise LPS'den bağımsız olarak seramid kaynaklı sinyaller aracılığıyla çalışır (71, 72). LPS'ler gram negatif bakterinin dış membranının parçalarıdır. Bunların hem in vitro hem de in vivo nitrik oksit ve sitokin üretimini arttırdıkları bilinmektedir (73, 74). İn vivo LPS yanıtı multi-organ hasarı ve sepsis ile ilişkili komplikasyonlara neden olur.

LPS'ye verilen inflamatuvar yanıt, spesifik LPS-bağlanma proteini, CD14 reseptör ve toll-like reseptör 4 (TLR-4) ile etkileşime bağlıdır. TLR'ler intrasellüler sinyal oluşumunda önemlidir. TLR'lerin gen polimorfizmi İYE'ye yatkınlığı artırır (71). TLR-4 ekspresyonu LPS'nin endüklediği lokal immün yanıtta, bakteriyel klirensta ve hücre hasarında kritik bir rol oynar. Üroepitelial hücrelerde, özellikle de proksimal tubulde TLR-4/CD14 etkileşiminin olmaması LPS'ye sensiviteyi etkileyerek, piyelonefritte kortikal bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırabilir (71). İmmünojenik yanıtta ek olarak LPS'lerin lipid A aracılığıyla renal hücreler üzerinde direkt toksik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (74).

Piyelonefritli hastaların idrarından izole edilen E. coli tiplerinin yaklaşık %50'si alfa-hemolisin (HlyA) üretir. HlyA gözenekler oluşturarak ve bakterinin epitelial bariyeri geçmesini sağlayarak hücre membranında hasar oluşturur (71). E. coli suşlarının aerobik metabolizması ve çoğalabilmesi için demire ihtiyacı vardır. Aerobaktin demir içermeyen bir ortamda E. coli'nin üremesini kolaylaştırır. Piyelonefrite neden olan E. coli'nin aerobaktin oluşturma yüzdesi, asemptomatik bakteriüri olgularındaki E. coli'den yüksektir (75). Kolisin, E. coli'nin çevresindeki diğer bakterileri öldüren, piyelonefritik suşlarda daha fazla bulunan bir proteindir (76).

#### **2.1.4.5.Üroepitelyumun İnflamatuvar Yanıtı**

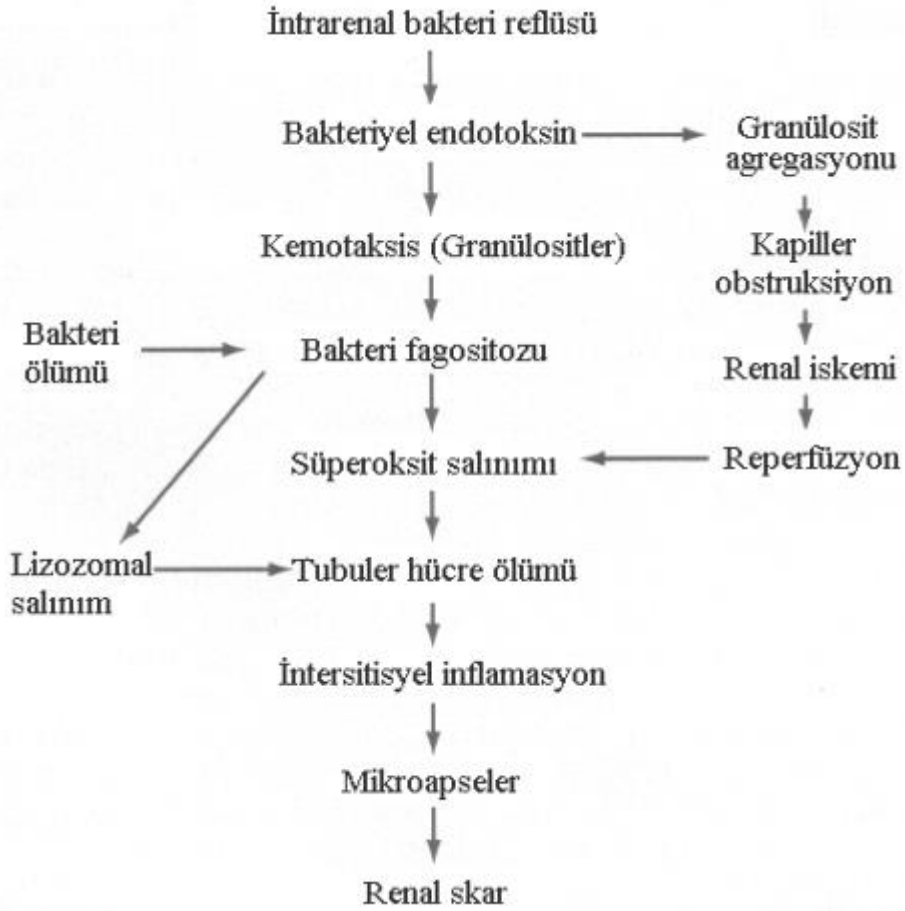
Üropatojen bakteriler üroepitel hücrelerine yapıştıktan sonra bu hücreleri uyarak inflamatuvar bir yanıt oluştururlar, sitokin ve kemokin salınımı başlatırlar. Bakteriürisi olan yetişkin ve çocuklarda üriner IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 konsantrasyonu artar (77). Yüksek üriner IL-8 ve IL-6 konsantrasyonlarının enfeksiyon şiddeti ve idrardaki polimorfonükleer lökositlerin sayısı ile korele olduğu gösterilmiştir (78, 79). Üriner IL-6 seviyeleri çocuklarda alt ve üst İYE'nin ayırt edilmesinde yararlıdır. Akut piyelonefrit sırasında yüksek üriner IL-6 konsantrasyonunun çocuklarda kalıcı renal skar riskini arttırdığı gösterilmiştir (78, 80). Enfekte dokunun içine nötrofil toplanması savunma için gereklidir. Nötrofiller bakteriyel klirens için gereklidir, fakat bunların aktivasyonu lokal doku hasarına da



neden olabilir. İdrar içine nötrofil katılması için kemotaksis ve endotelial hücre adezyonu gerekir (71, 81, 82). Lokal IL-8 üretimi bu sürecin önemli bir uyarıcısıdır. IL-8 nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin idrar yolundaki enfeksiyon bölgesine göçlerini düzenler. Deneysel çalışmalar güçlü IL-8 yanıtının bakteriyel klirensı iyileştirdiğini ve kalıcı hücre hasarı riskini azalttığını göstermiştir (71, 81, 82).

#### **2.1.4.6. Renal Hücre Hasarı**

Bazı çocukların doku hasarına daha yatkın olmalarına neden olan risk faktörleri; VUR, ilk enfeksiyon anında küçük yaşta olmak, geç tedavi ve rekürren enfeksiyonlardır (71). Bakteriyel böbrek enfeksiyonuna neden olan olayların klasik kaynağı Robert tarafından tarif edilmiştir (70). Şematik olarak, renal skarlanma süreci E. coli gibi üroepitelyuma yapışma kapasitesine sahip olan bakteriyel bir organizma ile idrar yolunun kolonize olması ile başlar. İdrar yolunun kolonizasyonu, bakterinin böbreğe ulaşması ve renal parankime bakteriyel invazyon oluşması piyelonefrite neden olur (70, 83, 84). Renal skar gelişimi, bakteri tarafından oluşan renal doku invazyonu ile başlayan renal medulladaki inflamatuvar yanıtı bağlıdır. Sonuç; intertisyel hasar ve etkilenen böbreğin segmentinde skar dokusu gelişimidir (6, 13). Oluşan hasar daha sonra interstisyel inflamatuvar yanıtı uyararak normal tubuler dizilimin bozulmasına ve kollajen depolanmasına neden olur. Böbrek, skarlı doku alanları ve hasarlı nefronlar şeklinde görülür (70, 85, 86). Kronik piyelonefritin patolojik özellikleri; mikroskopik olarak aşırı dilate ve deforme olmuş kaliksler, kortikal incelme ve fibroz alanlardan oluşur. Histolojik olarak ise büyük kan damarlarının korunduğu skarlanmış parankim alanları ile birlikte dilate ve atrofik tubuller şeklinde bulgu verir. Periglomerüler fibrozis ve farklı derecelerde glomerülsklerozda gözlenebilir (Şekil 2.1.4.6.1) (70, 86).



**Şekil 2.1.4.6.1: Piyelonefritik skar patogenezi (70, 86).**

#### **2.1.4.7. Fibrozis ve Renal Skar**

İnterstisyel fibrozis, İYE'ye bağlı renal skar gibi birçok ciddi renal hastalıkta oluşur. Fibrojeniz; inflamatuvar hücre infiltrasyonu, çeşitli kemokin ve büyüme faktörünün serbest kalması ile aktive olur. TNF- $\alpha$ (Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ (İnterlökin-1 $\beta$ ) ve TGF- $\beta$  (Transforming Growth Faktör- $\beta$ ) sentezini stimüle eder. TGF- $\beta$ , fibrojeniz aktivasyonu ile ilişkili bir pro-fibrotik sitokindir. TGF- $\beta$  üretimi, glomerüloskleroz ve ekstrasellüler matriks üretiminin artmasına neden olur. TGF- $\beta$ 'nın kollajen, fibronektin, proteoglikan ve hücre yüzey integrinlerini arttırdığı bilinmektedir (71).

Fibrozis, interstisyel doku ve mezanjiyumda tip I, III ve IV kollajenler, fibronektin, laminin ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks bileşenlerin artmasına bağlıdır (8). Bazı hastalardaki renal fibrozis ve skar oluşumuna yatkınlık TGF- $\beta$  gen polimorfizmi ile açıklanmıştır (15). Matriks metalloproteinazlar (MMP) bir proteolitik enzim grubudur. MMP-9, renal ekstrasellüler matriksin temel bileşeni olan kollajen IV'ü etkiler. İnflamatuvar hücre ve TGF- $\alpha$  varlığı ile ilişkili olan MMP-9 stimülasyonu fibrojenizde azalmaya neden olur. MMP'lerin aktivasyonu, fibrinogenezi hızlandıran metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) ile kontrol edilir. Bu inhibitörler dört molekülden oluşur; TIMP-1 majör MMP inhibitörüdür. TIMP-1 aktivasyonundan kaynaklanan fibrinoliz azalması dokuda kollajen birikimine neden olur. MMP-9 ile ilişkili olarak TIMP-1 konsantrasyonunun artması piyelonefrit sonrası skar oluşumunda önemli rol oynar (71).

#### **2.1.5. Klinik Bulgular**

İYE, asemptomatik bakteriüriden semptomatik komplike pyelonefrite kadar oldukça geniş bir spektrum göstermektedir. Hastaların klinik özellikleri yaş, cins ve altta yatan anatomik ya da nörolojik bozukluğa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (87). Klinik, hastanın yaşına göre değişmektedir. Yenidoğan ve küçük yaştaki çocuklarda belirti ve bulgular nonspesifiktir. Bu yaş grubunda İYE huzursuzluk, emmeme, kusma, kilo alamama, uzamış sarılık, ishal, karın şişliği veya santral sinir sistemi bulguları ile ilgili olup, genellikle sepsisle beraberdir. İYE'ler yenidoğanlarda genellikle bakteriyemi ile seyrettiğinden idrar kültürü, yenidoğan sepsislerinin incelemesinde unutulmamalıdır. Yüksek ateş her yaş grubunda İYE'nin önemli bir bulgusudur. Ateş yenidoğanlar hariç 1-12 ay arası bebeklerin hepsinde İYE'nin tek belirtisi olabilir. Bu nedenle bu yaş grubundaki bebeklerin odağı açıklanamayan ateş varlığında, idrar kültürü mutlaka istenmelidir. Büyük çocuklarda ise belirtiler daha spesifiktir. Sık ve ani idrara çıkma gereksinimi, dizüri, karın ağrısı, bel ağrısı, yan ağrısı, bulantı, kusma, pis kokulu idrar, inkontinans, sekonder enürezis, kabızlık, ateş, kostavertebral bölgede duyarlılık artışı görülebilir (2).

Çocuklarda piyolonefrit ile sistitin ayırt edilmesi zordur. Ateş ve bel ağrısı gibi bulgular piyolonefriti, üriner semptomlar sistitin varlığını düşündürse de ateşsiz piyolonefrit olabileceği de bilinmelidir. Akut piyolonefritte çok şiddetli yan ağrısı, ateş, titreme, kostavertebral açıda hassasiyet görülür. Makroskopik hematüri tüm yaş gruplarında, özellikle erkek çocuklarda daha sık görülen bir bulgudur. Hipertansiyon tabloya nadiren eşlik eder (Tablo 2.1.5.2.1) (2).

### **2.1.5.2.Alt ve Üst İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Ayırıcı Tanısı**

Patogenezi, tedavisi ve prognozu farklı olan alt ve üst İYE ayırıcı tanısını yapmak büyük önem taşımaktadır. Bu ayırıcı tanıyı yapmak için pek çok direkt ve indirekt tetkik önerilmiştir (1-3, 12). İYE'nin lokalizasyonunu belirlemede nonspesifik olan klinik bulgulardan yararlanmak mümkün olmasına karşın, üst İYE'lerde genellikle sistemik bulgular görülür. Genel olarak, piyelonefritin sistitten ayırt edilmesi için çeşitli klinik bulgular rapor edilmiştir (8). Özellikle de, sık idrar yapma ve dizüriye belirgin yan ağrısı ve yüksek ateşin (>38.5°C) eşlik etmesi piyelonefrit tanısını destekler (8, 9). Klinik bulgular eşliğinde olan akut faz reaktanlarının yüksekliği, üst İYE tanısını destekler (8, 79, 88, 89).

İYE tanısı ile izlenen ve DMSA incelemesinde skar saptanan olgularda akut faz reaktanlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (90, 91). İmmünfloresan tetkikle böbrek kaynaklı bakterilerin IgG antikorları ile kaplı olduğunun gösterilmesi esasına dayanan ve konağın spesifik immün yanıtını değerlendirmede kullanılan antikor kaplı bakteri testi de alt ve üst İYE ayırımında oldukça hassas bir testtir (1-4, 68).

Prokalsitonin, üst İYE'de ve renal skar gözlenen hastalarda yüksek saptandığı bildirilmiş olup, ayırıcı tanıda kullanılabilir bir diğer markerdir (10, 70, 74). Serum IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  akut piyelonefritte sistite göre daha yüksek düzeyde bulunan proinflamatuvar sitokinlerdir (74). İdrar LDH(Laktat Dehidrogenaz), N-asetil- $\beta$ -D-glukozamin ve idrar beta-2 mikroglobulin atılımının akut piyelonefritte arttığı gösterilmiş ve özellikle geçici tubuler hasarın göstergesi olabileceği bildirilmiştir (108, 109,110)

**Tablo 2.1.5.2.1: Üriner sistem enfeksiyonunda semptom ve bulgular**

<b>YAŞ GRUPLARI</b>	<b>BELİRTİ VE BULGULAR</b>
<b>Yenidoğan ve küçük bebek (&lt;2ay)</b>	Emmede azalma Kusma, ishal Tartı alamama Nedensiz sarılık Isı bozuklukları MSS bulguları Diğer sepsis bulguları
<b>Süt çocuğu (3-24 ay)</b>	Ateş Beslenme sorunları, kilo alamama GIS semptomları (kolik, kusma, ishal, karın şişliği gibi) Pis kokulu idrar
<b>Küçük çocuk (2-6yaş)</b>	Ateş Karın ağrısı Enurezis (sekonder) Pis kokulu idrar Üriner semptomlar (dizüri, ürgensi, pollakuri)
<b>Büyük çocuk (&gt;6yaş)</b>	Ateş Alt karın, bel ağrısı Enürezis (sekonder) Pis kokulu idrar Hipertansiyon Üriner semptomlar (dizüri, ürgensi, pollaküri)

### **2.1.6.Tanı Yöntemleri**

Tanı; öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucunda konulur. Öykü, fizik muayene, ve idrar örneğinin mikroskopik incelemesi ile İYE'den şüphelenilir. Ancak kesin tanı uygun koşullarda alınmış idrar kültüründe anlamlı sayıda mikroorganizmanın üretilmesi ile konulur (30).

### **2.1.6.1.Öykü**

Tanı iyi bir değerlendirme, dikkatli bir öykü alınması ile başlar. Mesanenin tam boşalması önemli rol oynadığından altta yatan işeme disfonksiyonunu saptayabilmek için dikkatli bir miksiyon ve defekasyon hikayesi alınmalıdır. İşeme disfonksiyonu için sık idrara çıkma, idrara zor yetişme, idrarı uzun süre tutma, idrar akım şekli, inkontinans, çömelme gibi inkontinans önleme manevraları, defekasyon alışkanlıkları için de konstipasyon ve enkoprezis sorgulanmalıdır (92). Üreterovezikal bileşke anatomisi ve valv fonksiyonunda; multifaktöriyel kalıtsal geçiş, X linked dominant kalıtım ve HLA-A3 kalıtımı sağladığı düşünüldüğü için aile hikayesi sorgulanmalıdır (93).

### **2.1.6.2.Fizik Muayene**

Abdominal palpasyonla mesane distansiyonu, palpabl ve hassas böbrekler, abdominal kitle ve fekalom saptanabilir. Hikayede işeme disfonksiyonu, konstipasyon ve enkoprezis mevcutsa nörolojik muayene ile perineal duyu ve alt ekstremitte refleksleri değerlendirilmelidir. Lumbosakral orta hat muayenesi ile spinal anormallikler, cilt anormallikleri ve sakral gamze araştırılmalıdır. Dış genitalyanın muayenesi ile erkeklerde meatal stenoz ve fimozis, kızlarda labial adezyon ve vulvovajinit gibi perineal kolonizasyonu kolaylaştıran faktörler araştırılmalıdır. Ağırlık ve boy persantilleri de değerlendirilmeli ve tansiyon arteriyel ölçümleri mutlaka yapılmalıdır (24).

### **2.1.6.3.Laboratuvar Tetkikleri**

- Tam idrar analizi
- İdrarın mikroskopik analizi
- Enzimatik testler
- İdrar kültürü
- Görüntüleme yöntemleri

İdrar toplanması sırasında idrar örneğinin uygun toplanması ve toplama yöntemine göre sonuçların değerlendirilmesi çok önemlidir. Semptomlar veya tam idrar analizindeki bulgular yol gösterici olsa da tanının doğrulanması ve uygun tedavi için idrar kültürü şarttır. Rutin olarak idrar dört şekilde alınır (94)

- Torba ile (perineye yapıştırılan steril naylon torbalar)
- Orta akım idrarı
- Kateter ile alınan idrar
- Suprapubik aspirasyon

### **2.1.6.3.1.İdrar Örneğinin Alınması**

İdrar örneğinin alınma zamanına bağlı olarak idrardaki bakteri sayısı değişebilmektedir, sabah ilk idrardan alınan örneklerde bakteri sayısı en yüksektir. Bu nedenle İYE'yi doğrulamak amacıyla alınacak örnek mümkünse sabahın ilk idrarı olmalıdır (95). Alınan örnek hemen ekilmeyecekse, oda ısısında 60 dakika veya +4° C'de 24 saat saklanabilir (6, 12).

İdrar analizi ve kültürü için idrar örneğinin alınma yöntemi de önemlidir. Bebek ve/veya sfinkter kontrolü gelişmemiş ya da altta yatan bir hastalığa bağlı sfinkter kontrolü olmayan çocuklarda idrar örneği idrar toplama torbası, üretral kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile alınmalıdır. İdrar kontrolü gelişmiş çocuklarda orta akım idrarı uygun bir yöntemdir (30, 96).

#### **2.1.6.3.1.1.Torba İdrarı**

Bebeklerde genital bölge cildinin sulu ve kuru pet ile temizlenmesinden sonra yapışkan, steril idrar toplama torbası ile idrar örneği alınabilir. Kültür sonucu negatif olduğunda anlamlıdır. Ancak özellikle sünnetsiz erkek çocuklarda ve kız çocuklarda pozitif sonuç bulaşa bağlı olabilir(30). Torba yapıştırıldıktan sonra 30 dakika içinde alınan idrar örnekleri kültür için kullanılır. Süre uzadığında bulaş olasılığı artar (97). Türkmen ve ark (98) İYE düşünülen yenidoğanlarda torba idrar

kültürünün, bulaş ve yalancı pozitiflik oranının yüksekliği nedeni ile güvenilir olmadığını göstermiştir. Gerektiğinde kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile idrar örneği alınarak kültür tekrarlanır (30).

#### **2.1.6.3.1.2.Suprapubik Aspirasyon**

Kültür için en güvenilir idrar örneği suprapubik mesane aspirasyonu ile alınandır. Mesanesi dolu çocuklarda, bir yaşın altında, hatta prematüre bebeklerde güvenilir bir şekilde uygulanabilir. Hematüri ve barsak perforasyonu gibi komplikasyon oranı az olup başarı oranı yüksektir (1). Bebeklerde mesanede az miktarda idrar olduğunda da mesane pelvis dışına çıktığından işlem ultrasonografi (USG) eşliğinde kolaylıkla yapılabilir (96).

#### **2.1.6.3.1.3.Mesane Kateterizasyonu**

Elde edilen idrar örneğinin sonucu uygun koşullar sağlanarak alınıyorsa güvenilirdir. El ve deri sterilizasyonu sağlandıktan sonra uygun boyutta sonda ile üretra kateterize edilerek örnek steril bir kaba alınır. Üretradaki mikroorganizmaların steril olan mesaneye taşınması ve travmatik olması bu işlem dezavantajlarıdır. Sfinkter kontrolü olmayan ve suprapubik aspirasyon yapılamayan çocuklarda tercih edilir (1, 96).

#### **2.1.6.3.1.4.Orta Akım İdrarı**

Sfinkter kontrolü olan bir çocukta idrar kültürü için örnek orta akım idrarı olarak alınabilir. Örnek alınmadan önce steril gazlı bez ile sabunlu su kullanılarak kızlarda labium minörler açılarak önden arkaya, erkeklerde sünnetsiz ise prepisyum geri çekilerek glans penis temizlenmeli ve kurulanmalıdır. İdrarın ilk kısmı dışarı yapıp orta akım idrarı steril idrar kabına alınmalıdır. Kız çocukları ve sünnetsiz erkeklerde periüretal ve üretral mikroorganizmalar ile bulaş olasılığı fazladır(1, 30, 96) .



### 2.1.6.3.2.İdrar Örneğinin Makroskopik İncelenmesi

İdrarın normal rengi günlük sıvı alımına göre değişmekle birlikte saman sarısı rengindedir. İdrarın makroskopik incelemesi bulanıklık ve pigmentüri varlığını ortaya koyar. Bulanıklık, sıklıkla çok sayıda vajinal kaynaklı skuamöz epitelyum hücrelere, lökositlere, bakterilere veya amorf fosfat ve üratlara bağlı oluşabilir. Bununla birlikte patolojik örneklerin zaman zaman berrak görünebileceği de unutulmamalıdır. Dolayısıyla bulanıklığın olmaması güvenilir bir yöntem değildir (99). Bazı ilaçlar idrar renginde değişikliğe neden olabilirler. Fenazopiridin idrarı turucuya, rifampin sarı-turuncuya, nitrofurantoin kahverengiye, L-dopa,  $\alpha$ -metil dopa ve metronidazol kırmızı-kahverengiye boyayabilir. Pancardaki betasiyanin, laksatiflerdeki fenolftalein, sebze boyaları, konsantre ürat, kas travmasına bağlı miyoglobinüri ve hemolize bağlı hemoglobinüri varlığında da idrar kırmızı renkte görünür (100).

### 2.1.6.3.3.İdrar Dansitesi

Böbreklerin idrarı konsantre ve dilüe etme yeteneğinin göstergesidir. İdrar dansitesi refraktometrik, hidrometrik ve idrar daldırma çubuğu yöntemi gibi çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Günümüzde idrar daldırma çubuğu yöntemi tercih edilmektedir. 1010 altındaki dansite hipostenürik, 1010-1025 izostenürik ve 1025 üzeri hiperstenürik idrar olarak değerlendirilir. Litrede 10 gram protein varlığı dansiteyi 0.003, litrede 10 gram glikoz varlığı dansiteyi 0.004 arttırır (101).

### 2.1.6.3.4.İdrar Örneğinin Kimyasal İncelenmesi

Bu işlem idrar daldırma çubukları ile yapılır. İdrarın pH'sı plazma ve hücre dışı sıvı arasındaki hidrojenin dengesine bağlı olarak değişir. Vücutta metabolik aktivite sonrası oluşup akciğerlerle atılmayan sülfirik asit, fosforik asit, hidroklorik asit, bazı ketonlar, az miktarda pirüvik ve laktik asit glomeruler filtrasyona uğrayıp idrar ile atılırlar (101). Normal idrar pH'sı 6-7 aralığındadır. pH <6 ise asidik, pH >7

ise alkali olarak değerlendirilir. Bazı durumlarda idrar pH'sı önemlidir. Kalsiyum taşları olan nefrokalsinozisli hastalarda renal tubuler asidoz olabilir ve idrarı asidifiye edemezler (102). En sık proteus olmak üzere üreyi parçalayan mikroorganizmalarla olan İYE'lerde idrar alkalidir. Tüm bunların yanında oda sıcaklığında bekletilmiş idrarda alkali olur (103).

#### **2.1.6.3.4.1. Protein**

Bromfenol mavisi içeren idrar daldırma çubukları idrarda 10 mg/dl'den fazla proteini belirleyebilir. İdrar daldırma çubukları sadece albümini ölçerler (102). Herhangi bir problem olmaksızın ayakta durma sonrası ortostatik proteinüri görülebilir. Ayrıca uzun süreli ateş, ağır egzersiz sonrasında da geçici proteinüri olabilir (103). Normalde idrar ile protein atılımı 4-6 mg/m<sup>2</sup>/gündür, 40 mg/m<sup>2</sup>/gün'e kadar olan protein atılımı nefritik, 40 mg/m<sup>2</sup>/gün'den fazla protein atılımı da nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edilmektedir (104). İYE'de de nefritik seviyede proteinüri saptanabilmektedir (103).

#### **2.1.6.3.4.2. Glikoz**

İdrar daldırma çubuklarında glikoz tayini için kullanılan glikoz-oksidaz-perosidaz sistemi oldukça hassastır (102). Kan glikoz değeri 180 mg/dl üzerinde olduğunda glikozüri görülür. Askorbik asit, aspirin veya sefalosporin kullanımında da idrar daldırma çubuklarında yalancı glikozüri pozitifliği saptanabilmektedir (103). Diyabetes mellitus gibi bazı endokrin hastalıklarda, asfiksi ve beyin tümörü gibi bazı merkezi sinir sistemi hastalıklarında hiperglisemiye eşlik eden glikozüri görülür. Gebelik ve böbrek tübuler fonksiyon bozukluğunda hiperglisemi olmaksızın da glikozüri görülebilir. İYE'de idrarda bulunan bakteriler glikozu metabolize ederek testi pozitifleştirebilirler (101).

#### **2.1.6.3.4.3.Hemoglobin**

İdrar daldırma çubuğu ile hemoglobin testi sadece hematüri varlığında olmayıp idrarda miyoglobin ya da serbest hemoglobin olduğunda da pozitif olur. Test pozitifse hematüriyi kesinleştirmek için mutlaka ışık mikroskobu ile bakılmalıdır (102). Pozitif nitrit testi idrarda bakteri varlığını gösterir. Normalde idrarda bulunan nitratlar bazı bakteriler tarafından nitrite indirgendiğinde test pozitif olur. Uygun koşullarda alınmayan ya da bekletilmiş idrarda yalancı pozitiflik olabilir (101). İYE olan olgularda sık idrara çıkma nedeni ile idrar mesanede yeterince beklemediğinden yanlış negatif sonuç olabilir (103). Ayrıca mevcut bakteri nitrit redüktaz içermiyorsa, diyetle nitrat yoksa, idrar asidik ise yalancı negatif sonuç olabilir. Bunların yanı sıra idrarı kırmızıya boyayan ilaç alımında da yalancı pozitiflik saptanabilir (102).

#### **2.1.6.3.4.4.Lökosit Esteraz**

Lökosit içeren idrarda kolorimetrik olarak enzim tayinine dayanan bir metoddur (102). Bu test granülositik lökositlerde esterazın varlığına dayanan bir testtir. Esteraz aktivitesi lökositlerin azurofilik veya primer granüllerinde gösterilmiştir (101). Enfeksiyon olsun olmasın idrarda lökosit varlığında pozitif olur (102). Piyürinin iyi bir göstergesi olmasına karşın bakteriüriyi tanımlayamaz. Sıklıkla nitrit testi ile birlikte kullanılır (105). Oksidan ajanlar, trikomonas ve eozinofiller yanlış pozitif sonuçlara neden olabilirler. Glikozüri, fenazopridin hidroklorür, nitrofurantoin, askorbik asit ve rifampisin yalancı negatif sonuca neden olabilir (106).

#### **2.1.6.3.5.İdrarın Mikroskopik İncelenmesi**

İdrarın mikroskopik incelemesi, böbrek hastalıklarında en yaygın kullanılan laboratuvar testidir. Farklı mikroskopik inceleme metodları vardır. En

doğru sonucu almak için mikroskopik inceleme deneyimli bir doktor ya da teknisyen tarafından yapılmalıdır (101).

#### **2.1.6.3.5.1.Standart Işık Mikroskopik İncelemesi**

Bu işlem için santrifüj edilmiş sabah idrarı örneği kullanılır. Santrifüj hızları ve süresi hücre sayısını etkileyebilir. Ayrıca idrar örneği alındıktan sonra geçen süre, incelemeyi yapan kişi ve kullanılan mikroskop da sonuçları etkileyebilir. 1000-2000 devirde, 5-10 dakika santrifüj edilmesi önerilir (99, 101). Santrifüj sonrası tüpün altında kalan sediment lam üzerine dökölüp lamel ile kapatılır. Mikroskopun diyaframı mümkün olduğu kadar kısılarak aşırı aydınlatmadan kaçınılmalıdır (99, 103). Işık mikroskopunda X40 büyütmede her sahada beş ve üzerinde lökosit olması piyüri olarak tanımlanır (105, 107). Piyüri varlığı İYE bulgusu olabilir. Ancak her İYE'de piyüri olmayacağı gibi, İYE olmaksızında piyüri saptanabilir (30). Bakteriyel enfeksiyon olmaksızın piyüri görülebilir ve buna steril piyüri denir. Ateş, dehidratasyon, balanit, vulvit, renal tüberküloz, oral polio aşısı sonrası, akut apandisit, üretra travması, glomerulonefritler, gastroenteritler ve solunum yolu enfeksiyonları steril piyürinin görüldüğu durumlardır (108).

Lökositlerin dışında eritrositler, epitel hücreleri, bakteriler ve silendirler görülebilir. Silendirler lamel kenarına doğru kümeleşme eğilimindedir. Lökosit silendirleri piyelonefrit, eritrosit silendirleri glomerüler hastalıklar ve hiyalen silendirler tübüler hastalıkları düşündürür (103).

#### **2.1.6.3.5.1.1.İdrar Sedimentinin Giemsa İle Boyanması**

Polarize ışık mikroskopisi idrar sedimentindeki elemanların çoğu için uygun bir görüntüleme sağlar. Ancak eozinofiller, atipik üroepitelial hücreler, lenfositler ve polimorf nüveli lökositlerin tanınmasında ışık mikroskopisi yetersizdir. İdrar yaymasının giemsa ile boyanması ile bu hücreler tanınabilir (81). Akut interstisyel nefritte eozinofillerin, renal allograftın akut rejeksiyonunda

lökositlerin, üriner sistem malignitelerinde atipik üroepiteliyal hücrelerin gösterilmesi için idrar yaymasının boyanması gereklidir (109-111).

Faz-kontrast Mikroskopinin ışık mikroskopisine göre üstünlükleri vardır. Bakterilerin, idrardaki lökositlerin detaylarının ve eritrosit şekillerinin görülebilmesi faz-kontrast mikroskopik incelemenin daha uygun olacağı görüşünde olanlar vardır (96).

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) İYE rehberi önerilerine göre; risk faktörü olmayan çocuklarda klinik bulgular varlığında idrarda lökosit esteraz ve nitrit pozitif saptandığında İYE tanısı konularak tedavi başlanmalıdır. Risk faktörü olanlarda tedavi öncesi idrar kültürü için örnek alınmalı, lökosit esteraz negatif ancak nitrit pozitif ise idrar kültürü için örnek alındıktan sonra tedaviye başlanmalı, lökosit esteraz pozitif ancak nitrit negatif ise idrar mikroskopisi ve kültür sonucuna göre tedaviye başlanmalıdır. Risk faktörü olanlarda lökosit esteraz ve nitrit negatif ise İYE tanısından uzaklaşıp klinik bulgulara neden olan başka sebeplerin araştırılması önerilmektedir. Mikroskopik incelemede piyüri ile birlikte bakteriüri varsa İYE olarak değerlendirilmeli, piyürinin yanında bakteriüri yoksa sadece özgün klinik bulgular varlığında İYE'nin düşünülmesi önerilmektedir (112).

### **2.1.6.3.6.Mikrobiyolojik İnceleme Yöntemleri**

#### **2.1.6.3.6.1.Gram Boyama İle İdrarın İncelenmesi**

İdrarda bakterinin saptanması piyüriye göre İYE için daha güvenilir ve duyarlıdır (113). Uygun koşullarda alınmış, santrifüj edilmemiş idrar örneği gram ile boyanarak mikroskopta incelendiğinde bir veya daha fazla bakteri görülmesi  $10^5$  CFU/ml bakteri üremesi ile ilişkili bulunmuştur (30, 114) . Güvenilir bir yöntem olup kısa sürede sonuç verir. Bu yöntem ile konulan olası İYE tanısı idrar kültürü ile doğrulanmalıdır(115) .

**İdrar Kültürü:** İYE tanısının konulmasında altın standart olup idrarda patojen bakterinin tam olarak tanımlanması, koloni sayısının belirlenmesi ve tedavide

hangi ilaçların kullanılacağıının tespit edilmesi için idrar kültürü gerekli bir yöntemdir (116). Uygun koşullarda alınan idrar kalibre edilmiş platin çubukla (0.01-0.001 ml) agar plaklara ekilir, 37<sup>0</sup>C'de 24 saat enkübe edilir, üreyen koloni sayılır. Üreme olmazsa 72 saate kadar enkübasyon devam ettirilir. Orta akım veya idrar torbası ile alınan idrar örneğinde 10<sup>5</sup> CFU/ml bakteri, kateter ile alınan idrar örneğinde 10<sup>4</sup> CFU/ml bakteri, suprapubik aspirasyon ile alınan idrar örneğinde bir bakteri kolonisi pozitif sonuç olarak kabul edilir (Tablo 2.1.6.4.1). Üriner sistem yakınması olmayan olgularda iki hafta içinde farklı günlerde alınan idrar örneklerinde aynı mikroorganizmanın üretilmesi kültürün pozitif olduğu anlamına gelir (1, 96, 117). İdrar örneğinin antibiyotik kullanımı sonrası alınması, örnek alınmadan önce dezenfektanlar ile temizlik yapılması veya idrarın mesanede beklememiş olması gibi nedenlerle yanlış negatif sonuçlar tespit edilebilir. İdrar örneğinin steril koşullarda alınmaması, örneğin alındıktan sonra kısa sürede laboratuvara ulaştırılmaması veya işeme başlangıcındaki idrarın alınması gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlar saptanabilir (1, 96, 117).

#### **2.1.6.4.Görüntüleme Yöntemleri**

Görüntüleme yöntemleri hastalarda üriner anomali varlığının tespit edilmesinde veya skar oluşumunun saptanmasında faydalıdır. İlk İYE'den sonra beş yaşından küçük tüm çocuklar, beş yaştan büyük ise işeme disfonksiyonu olan tüm çocuklar, febril veya rekürren enfeksiyonlu kız çocukları görüntüleme yöntemleri ile araştırılmalıdır.

Üriner sistem görüntülenmesinin amaçları;

- a) Üriner sistem taşlarını
- b) Obstrüktif üropatileri
- c) Vezikoüreteral reflüyü
- d) Böbrek parankim zedelenmesinin derecesini

e)Böbrek parankim zedelenme riski yüksek olan çocukları belirlemektir (118).

**Tablo 2.1.6.4.1: İdrarın elde edilış yöntemine göre anlamlı bakteriüri kriterleri**

İdrar toplama yöntemi	Koloni sayısı	Enfeksiyon İhtimali %
Suprapubik aspirasyon	Birkaç Gram (-) veya birkaç bin Gram (+) bakteri	>99
Kateterizasyon	>10 <sup>5</sup>	95
	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	Muhtemel enfeksiyon
	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	Şüpheli enf, tekrarlar
	<10 <sup>3</sup>	Muhtemelen enf. Yok
Orta akım idrarı		
Erkek	>10 <sup>5</sup>	Muhtemelen enf.
Kız	3 örnek >10 <sup>5</sup>	95
	2 örnek >10 <sup>5</sup>	90
	1 örnek >10 <sup>5</sup>	80
	5x10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	Şüpheli, tekrar et
	10 <sup>4</sup> -5x10 <sup>4</sup>	Semptom yoksa enf. değil
	<10 <sup>4</sup>	Enfeksiyon değil

#### 2.1.6.4.1.Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG)

Üriner sistem taşları, nefrokalsinozis, vertebra anormallikleri, fekalom ve böbrek boyutları hakkında bilgi verir. Kolay ulaşılabilir, ucuz ve noninvaziftir (119).

#### **2.1.6.4.2.Ultrasonografi (USG)**

Çocukların İYE değerlendirilmesinde genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ağrısız, non-invazif, basit, radyasyon tehlikesi olmayan ve renal fonksiyonlardan bağımsız bir tetkiktir, deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. Üreter genişliği, renal pelvis genişliği, böbrek parankim kalınlığı ve ekojenitesi, mesane kapasitesi, mesane duvar kalınlığı, işeme sonrası mesanede ne kadar idrar kaldığı, obstrüktif anomaliler ve taşlar başarıyla değerlendirilebilir (92). Genişlemiş böbrekler ve ekojenite artışı akut pyelonefriti desteklemektedir. Reflüsü olan çocuklarda %40 oranında bulgu vermekle beraber reflü derecesi ve renal skar için yetersiz kalmaktadır (120).

#### **2.1.6.4.3.Voiding sistoüretrografi (VSUG)**

Reflü tanısında altın standarttır. Mesane morfolojisi (üreterosel, trabekülasyon, divertikül), fonksiyonları (mesane kapasitesi, boşalma yeteneği) ve üretra morfolojisi hakkında bilgi verir. Klasik radyografik sistografi veya izotop sistografisi (radyonüklid sistografi) şeklinde uygulanabilir. Klasik radyografik sistografide, skopi altında mesane kontrast madde ile doldurularak seri filmler çekilir. Özellikle işeme sırasında çekilen filmler hastada VUR varlığı konusunda fikir verir. Klasik VSUG'de reflü dışında, mesane iç duvar düzensizlikleri ve diğer anatomik bozukluklar da görüntülenebilir. Radyografik sistografide VUR saptanırsa, reflünün düzeyi ile üreter, böbrek pelvisi ve kalikslerinin yapıları dikkate alınarak birden beşe kadar reflü derecelendirmesi yapılır (121). Üreterovezikal birleşim yerinde inflamatuvar değişikliklerden kaynaklanan yanıtıcı bir reflüyle karşılaşılmasını engellemek için VSUG ideal olarak enfeksiyondan 4–6 hafta sonra yapılması önerilir (120).

VSUG endikasyonları (55):

1. USG'de hidronefroz, DMSA'da skarlanma, yüksek VUR veya obstrüksiyon düşündürülen bulgular
2. Tekrarlayan ateşli İYE



VSUG; invaziv özelliğe sahip bir çalışma olup, kateterizasyon sırasında üretranın zedelenme olasılığı, enfeksiyon ve fluros kopi sırasında maruz kalınan radyasyon bu işlemin dezavantajlarıdır (120).

#### **2.1.6.4.4.İntravenöz Pyelografi (IVP)**

İntravenöz pyelografi venöz sisteme verilen kontrast maddenin böbreklerden atılımı sırasında belli zaman aralıkları ile seri grafilerin alınması sonucu renal korteks, medulla ve toplayıcı sistemlerin anatomik yapısı görüntülenir. Böbrek fonksiyonu hakkında genel bilgiler verir (122).

Günümüzde USG, radyonüklid çalışmalar ve bilgisayarlı tomografi IVP'ye duyulan gereksinimi önemli ölçüde azaltmasına rağmen, pelvikalisiyel sistemin anatomik olarak görüntülenmesini sağlayan tek yöntemdir. Bağırsak gazları nedeniyle görüntüleme sorunları, küçük çocuklarda uygulama güçlüğü, çekim sırasında alınan radyasyon, hastanın pozisyonu ve solunum hareketleri nedeniyle görüntünün iyi elde edilememesi gibi dezavantajları vardır (123). Renal skar tanımlamasında kortikal sintigrafiden az, USG'den daha çok duyarlıdır.

#### **2.1.6.4.5.Retrograd Pyelografi**

Nadiren gerek duyulan bu işlem, genellikle sistoskopi eşliğinde sıklıkla üreterin taş veya başka bir nedenle tıkalı olduğu durumlarda yapılır. Üretere sistoskopi kateter yerleştirildikten sonra kontrast madde verilir ve oblik filmler çekilir (122).

#### **2.1.6.4.6.Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)**

Rutin değerlendirmede bu iki yöntemin pratik kullanımı yoktur. Komplike enfeksiyon varlığında diğer yöntemlerle tanı konulamıyorsa renal anomalilerin gösterilmesi ve hastalığın yayılımı hakkında bilgi verebilirler (124).

BT'nin yüksek doz radyasyon içermesi ve iki yöntem için sedasyon gerektirmesi nedeniyle çocuklarda fazla tercih edilemezler.

#### **2.1.6.4.7.Nükleer Tıp Yöntemleri**

Sistografiyle Veziköüretal reflü saptanan çocuklarda bir sonraki tetkik renal kortikal sintigrafidir. DMSA, IVP'ye nazaran böbrek nedbeleşmesini tanımlamakta daha duyarlıdır. Ayrıca ilk sintigrafik görüntüleme, VUR olan çocuklarda böbrekler hakkında daha sonra yapılacak değerlendirmeler için temel teşkil edecektir (2). Sintigrafik görüntüleme yöntemlerindeki ilke, ideal olarak yalnızca böbrekler yolu ile atılan radyofarmasötiklerin kinetiğinin izlenerek böbreğin perfüzyon ve işlevlerinin değerlendirilmesidir. Bu tetkik ile:

- Böbreğin perfüzyon ve işlevlerinin değerlendirilmesi
- Böbrek travmaları
- Böbrek kökenli hipertansiyon tanısı
- Üriner sistem toplayıcı kanallarında basit genişleme ve obstrüksiyonun ayırıcı

tanısı yapılabilmektedir (125).

##### **2.1.6.4.7.1.Teknisyum 99m Dimerkpto Süksinik Asit (DMSA) Sintigrafisi**

Renal parankimin görüntülenmesinde Tc99m ile işaretli dimerkptosüksinik asit (Tc99m-DMSA) ve MAG-3 (Merkaptoasetiltriglisin) kullanılmaktadır. Damar içine Tc99m-DMSA verilmesinden 2-6 saat sonra alınan görüntülerde arka plan organlarda ve toplayıcı kanal içinde radyoizotopik maddeyle ilgili hiçbir aktiviteye rastlanmaz. Bu madde glomerüllerden filtre edilen, tubuler geri emilimi ve sekresyonu olmayan bir maddedir. Renal tubuler hücrelere bağlanarak fonksiyon gören renal korteksin değerlendirilmesine olanak sağlar(118).

Akut pyelonefritte (APN) yapılan sintigrafide parankim kaybı olmaksızın izotop maddenin parankim tarafından yakalanmasında fokal ya da diffüz azalma saptanır. Kalıcı renal skarlarda ise, parankim kaybı ile birlikte uptake azalması

beklenir. Akut dönemde sintigrafik olarak gösterilen uptake azalması, 4-6 ay sonra tekrarlanan sintigrafik incelemede %50 veya daha fazla olguda kaybolabilir. APN sonrasında olan hasarlanmanın skar olarak değerlendirilebilmesi için 4-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. DMSA ile böbrekte hasar saptandığı takdirde diferansiyel fonksiyonların saptanması için çalışmaya MAG-3 diüretik renografi de eklenmelidir. Özellikle ultrasonografik olarak 3. veya 4. derecede hidronefrozu olan bebeklerde MAG3 mutlaka yapılması gereken bir çalışmadır (118).

#### **2.1.6.4.7.2. Teknisyum99 Dietilen Triamin Pentaasetik Asit (DTPA) Sintigrafisi**

Renal fonksiyonun ölçümünde DTPA kullanılır. Bu madde renal tübüller tarafından reabsorbe edilmeyip sadece glomeruler filtrasyonla atıldığından glomeruler filtrasyon hızının ölçülmesi mümkün olur. Bu yöntemle parankim içi lezyonlar çok iyi görülmezler (118). Diferansiyel GFR, izotopun venöz yolla verilmesinden sonraki 1-3 dakikalar arasında her böbrek tarafından tutulan miktarın karşılaştırılmasıyla saptanır (118).

#### **2.1.6.4.7.3. Teknisyum 99m Merkapto Asetil Triglisin (Tc-99m MAG3) Sintigrafisi**

Son olarak Tc-99m MAG3 geliştirilmiştir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır, düşük oranda glomerüllerden süzülür ve böbrekleri daha çok tübüller sekresyonla terk eder. Bu nedenle Tc-99m MAG3 klerensi, tübüllerden atılımın değerlendirilmesi için kullanılır. Ölçülen diferansiyel plazma akımı diferansiyel böbrek fonksiyonunu gösterir. Yüksek tübüller sekresyon özelliği nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda diğer radyofarmasötiklerden daha iyi sonuç verir. İlk 2-3 dakika içinde Tc-99m MAG3 böbrek parankim dokusu tarafından ne ölçüde tutulduğu incelenir ve her iki böbreğin fonksiyonları birbiriyle kıyaslanır. Daha sonra da maddenin böbreklerden atılımı izlenir. Bir tıkanıklık varsa madde böbrekte normalden daha uzun süre kalacaktır (118).

### 2.1.7.Tedavi

Hastanın yaşına, hastalığın şiddetine, beraberinde sistemik bulguların olup olmamasına ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Amaç;

- 1) Semptomatik rahatlamaı sağlamak
- 2) Enfeksiyonu tedavi etmek
- 3) Altta yatan anatomik bozukluklar ve işeme disfonksiyonunu tedavi etmek
- 4) Renal skar oluşumunu önlemek
- 5) Tekrarlamaları önlemek ve tedavi etmektir (126).

İYE tanısı almış bir çocukta, öncelikle hastanın hastaneye yatırılıp yatırılmayacağına ve oral ya da paraneal tedavinin gerekli olup olmadığına karar verilmelidir. Tedavi stratejisi çocuğun yaşına ve hastalığın şiddetine göre belirlenir.

İYE geçiren iki-üç ayın altındaki bebeklerin hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi, daha büyük çocukların ise komplike veya immun suprese olup olmamasına göre karar verilmesi gereklidir.

Komplike İYE olan çocukta;

- Yüksek ateş ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ),
- Klinik olarak hasta ya da toksik görünüm,
- Devamlı kusma, orta ya da şiddetli dehidratasyon
- Huzursuzluk vardır (127).

#### 2.1.7.1.Antibiyotik Tedavisi

Bakteriürlü bir hastanın antibiyotiklere 4 farklı yanıtı olabilir.

a) Kür: Tedavinin 48. saatinde ve tedavi bitimini takiben 1-2 hafta içinde alınan idrar kültüründe üreme olmaması

b)Persistans:

- Tedavinin 48. saatinde anlamlı bakteriürinin devam etmesi (tedavi başarısızlığı)
- Tedavinin 48. saatinde etken patojenin düşük sayıda üremesi (tedavi başarısızlığı ya da flora kontaminasyonu)

c) Relaps: Tedavinin bitiminden sonraki 2 hafta içinde daha önceki etken patojenin üremesi

d) Reenfeksiyon: İdrarın tedavi sonrası veya tedavi sırasında yeni bir ajanla meydana gelen enfeksiyondur.

İlk ve tekrarlayan İYE'lerde başlangıç antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu ve bakterisidal olmalıdır. Ayrıca seçilecek antibiyotik hastanın daha önce kullandığı antibiyotikler, ilaç alerjileri ve toplumdaki direnç göz önüne alınarak her hastaya göre düzenlenmelidir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda İYE'li çocukların idrar kültürlerinden elde edilen mikroorganizmalarda antibiyotiklere karşı direnç oluşumunda artış bildirilmektedir (128).

Genellikle ilk seçenek olarak önerilen ampisilin + aminoglikozid parenteral (iv veya im) başlanır. İlk seçenek olarak 3. kuşak sefalosporin ile birlikte aminoglikozid de başlanabilir (92). İYE tedavisinde parenteral yoldan verilebilecek antibiyotikler tablo 2.1.6.5.1.1'de gösterilmiştir (27). Tedavi kültür sonucuna göre değiştirilebilir. Hastanın kliniğine göre parenteral tedaviye 10–14 gün devam edilir. İlk 24–48 saat içinde USG ve 4–6 hafta sonra çekilmek üzere VSUG planlanır. Uygun tedavi ile idrar 24–48 saatte steril hale gelir, ateş ve diğer klinik bulgular 2–3 günde düzelir, piyüri 3-4 günde kaybolur. CRP 4–5 günde, ESH 2–3 haftada normale döner, idrar konsantrasyon defekti 2–3 ayda düzelir (92). Tedaviye başlandıktan 2 gün sonra idrar kültürü kontrolü yapılır, bakteriürinin kaybolması tedaviye yanıtın iyi bir göstergesidir. İYE öyküsü olan her küçük bebek anatomik bozukluklar açısından tüm değerlendirmeleri tamamlanıncaya kadar antibiyotik profilaksisine alınmalıdır (129).

**Tablo 2.1.7.1.1: Parenteral yoldan kullanılabilir antibiotikler**

İLAC	GÜNLÜK	DOZ SIKLIK
<b>Aminoglikozidler</b>		
Gentamisin	7,5 mg/kg/gün	3x1
Tobramisin	7,5 mg/kg/gün	3x1
<b>Penisilinler</b>		
Ampisilin	50-100 mg/kg/gün	4x1
Tikarsilin	50-200 mg/kg/gün	3-6x1
<b>Sefalosporinler</b>		
Sefazolin	25-50 mg/kg/gün	3-4x1
Sefotaksim	50-180 mg/kg/gün	4-6x1
Seftriakson	50-75 mg/kg/gün	1-2x1
Seftazidim	90-150 mg/kg/gün	2-3x1

Üç aydan büyük kusma, ishal, dehidratasyon ve ateş gibi bulguları olmayan, akut piyelo nefrit düşünülmeyen ve obstrüksiyonu olmayan çocukların tedavisine ise oral başlanır. Genellikle kültür öncesi ilk seçenek olarak Trimetoprim+sulfametaksosal (SXT) ya da sefalosporinler (sefadroksil, sefalekssin, sefuroksim, sefiksim) önerilmektedir (82, 130). İdrar kültürü sonucuna 48-72 saat sonra bakılır, antibiyogram ve hastanın kliniğine göre antibiyotik değişimi yapılabilir.

Alt İYE olan olgularda 7-10 günlük tedavi yeterli olmaktadır (92). Hastada akut pyelonefrit düşünülüyorsa (genellikle >39 C ateş, kusma, huzursuzluk, yan ağrısı gibi klinik bulgular ya da toksik görünüm, orta veya şiddetli dehidratasyon) hastaneye yatırılmalı, İV/İM antibiyotik ile beraber normal idame sıvısının 1,5 katı olacak şekilde uygun parenteral sıvı başlanmalıdır. Genellikle ampisilin+gentamisin ya da 3. kuşak sefalosporin + aminoglikozid önerilmektedir (131). Hastanın kliniğine göre peroral tedaviye 2-5 günlük iv tedavi sonrası geçilebilir (92).

Üç aydan büyük, komplike olmayan çocukta ise ateşli olmasına rağmen hasta görünümü yoksa, oral alımı iyi, dehidratasyon bulgusu yoksa, bu hastalarda SXT (<2 ay çocuklarda kullanılmamalı) veya amoksisilin (%45-50 gibi direnç varlığı dikkate alarak) kullanılmalıdır. Alternatif olarak, sefalosporinlerde ilk seçenek

olabilir. Amerikan pediatri akademisi 1. Kuşak (sefaleksim), 2. kuşak (sefprozil, sefuroksim) ve 3. kuşak (seftriakson) sefalosporinleri önermektedir (1, 127). Nitrofurantoin febril İYE’de kullanılmamaktadır, çünkü renal dokuda belirgin bir konsantrasyona ulaşamaz. On yedi yaşından büyük hastalarda siprofloksasin rezistan mikroorganizmalardan özellikle psödomonas için alternatif bir ajandır. Bununla birlikte çocuklarda florokinolonların klinik kullanımı potansiyel kıkırdak hasarı nedeniyle sınırlandırılmalıdır (132). İYE’de 1-2 günlük parenteral tedavinin ardından geniş spektrumlu oral antibiyotik ile 10-14 gün tedaviye devam edilebilir (1). Oral tedavide kullanılan ilaçlar tablo 2.1.6.5.1.2’de gösterilmiştir.

Asemptomatik bakteriüri varlığında; renal tutulumu gösteren semptom ve bulgular mevcut değilse, CRP normalse, renal konsantrasyon defekti ve altta yatan anatomik ve fonksiyonel bir anormallik yoksa tedavi gerekmez. Spontan düzelme sık, rekürrens nadirdir. Düşük virülanslı bakteriyel mutantlarla oluşan bu tablo, daha virülen bakterilerle enfeksiyon oluşumunu engellemektedir, bu hastalara verilecek antibiyotik daha virülen bakterilerle semptomatik ciddi bir enfeksiyona yolaçabilir (16). Bakteriyel sistit tedavisinde idrar kültürü ve antibiyogram yanıtı beklenmeden ampirik olarak oral antibiyotiklerle başlanabilir. Hastaların birçoğunda 5–7 günlük tedavi yeterli olmaktadır. Semptomatik tedavi olarak günde 3–4 kez 20–40 dakikalık ılık suda oturma banyoları önerilmektedir. Gerekliyorsa asetaminofen gibi bir sistemik analjezik de kullanılabilir. Cevap alınamaması halinde üst İYE araştırılmalıdır (126).

**Tablo 2.1.7.1.2:Oral kullanılan antibiyotikler**

<b>İLAC</b>	<b>GÜNLÜK DOZ</b>	<b>SIKLIK</b>
<b>Penisilinler</b>		
Ampisilin	50-100 mg/kg/gün	4x1
Amoksisilin	20-40 mg/kg/gün	3x1
Amosisilin-Klavulanat	20-40 mg/kg/gün	3x1
<b>Sulfonamidler</b>		
SXT	8 mg/kg/gün	2x1
<b>Sefalosporinler</b>		
Sefaleksis	25-50 mg/kg/gün	4x1
Sefaklor	20 mg/kg/gün	3x1
Sefksim	8 mg/kg/gün	1-2x1
Sefprozil	30 mg/kg/gün	1-2x1
Lorakarbef	15-30 mg/kg/gün	2x1
<b>Diğer</b>		
Nitrofurantoin	5-7 mg/kg/gün	4x1
Nalidiksik asit	55 mg/kg/gün	4x1

İYE'li hastaların idrarlarında saptanan mantarlar çoğunlukla Candida albicans ya da diğer candida species suşları ile mesanenin kolonizasyonuna bağlıdır. Tedavide flukonazol 3–5 mg/kg/gün İV uygulanabilir. Candida albicans enfeksiyonlarında oral tedavide yapılabilir (133).

Fungal kaynaklı İYE'lere, uzun süreli antibiyotik kullanan hastalarda, intravenöz katateri olan çocuklarda, parenteral alimentasyon uygulananlarda ve immunsuprese hastalarda rastlanmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi idrar kültüründe 100.000 cfu/ml'den fazla üreme olanların tedavi edilmesi önerilmektedir. Kateter varsa çıkarılır ve antifungal tedaviye başlanır. Tedavide 50mg/l Amfoterisin B ile 24-48 saat intravezikal irrigasyonun etkili olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda 10-14 gün süre ile Amfoterisin B'nin parenteral kullanımı önerilmektedir. Alternatif olarak flukonazolün de aynı derecede etkin olduğu bildirilmektedir (134).



Hastane kaynaklı İYE'nin tedavisinde parenteral olarak seftazidim, tikarsilin/klanulanat veya aztreonam kullanılabilir. Kültür antibiyogram sonucuna göre uygun antibiyotiğe geçilir, tedaviye yanıt alındığında oral tedavi ile devam edilir (1). İYE'de 48 saat içinde klinik ya da bakteriolojik sonuç alınamamışsa antibiyotiğin değiştirilmesi gerekmektedir. Kan kültüründe üreme olması, ateş ve toksik belirtilerin 3 günden uzun sürmesi durumunda obstrüksiyon, perinefritik ya da intrarenal abse akla gelmelidir (1). Perinefritik abselerde daha çok gram negatif basiller, intrarenal abselerde ise daha çok gram pozitif koklar etken olmaktadır, bu hastaların tedavisinde uygun antibiyotikler seçilmeli ve kısa zamanda drenaj planlanmalıdır (1).

Amerikan pediatri akademisi komplike İYE'de tedavi süresini 7-14 gün olarak önermektedir. Komplike olmayan İYE'de ise 7-10 günlük tedavi yeterli olmaktadır (127). Parenteral 3-5 günlük tedavi sonrası, 7-10 gün oral antibiyotik (sefiksim) uygulanması önerilmektedir (127). Ciddi hastalık bulguları olmayan sistitli olgularda 5-7 günlük antibiyotikler kullanılabilir. Uygun tedavi başlanan çocuklarda 24-48 saat içinde ateş normale gelir. Eğer tedaviye yanıt yetersizse, tekrar idrar kültürü alınmalı ve acil olarak USG yapılarak obstrüksiyon ya da renal apse araştırılmalıdır (1, 127).

VUR'lu hastalarda enfeksiyon varlığında antibiyotik tedavisi verilmelidir. I–II–III. derece VUR'da kemoprofilaksi, IV–V. derece VUR'da ve intrarenal reflü varlığında ise cerrahi tedavi önerilmektedir.

Basit koruyucu önlemler olarak; yeterli sıvı verilmesi, kabızlığın önlenmesi, sık aralarla ve düzenli idrar yaptırılması önerilmektedir. Antibiyotik profilaksisine rağmen tekrarlayan İYE ve ilerleyici renal hasar gelişen çocuklarda cerrahi düzeltme özellikle yüksek dereceli VUR'larda önerilmektedir. Yaşla birlikte VUR kendini sınırlar ve azalır. Özellikle idrarı steril tutmak önemlidir. Üç yaş altında VUR'nün düzelme şansı daha fazladır (5, 126). Süpresyon tedavisine son vermek için VUR'un kaybolması, DMSA sintigrafisinde yeni skar oluşmaması, idrar kültürlerinde üreme olmaması ve USG ile yapılan takiplerinde böbreklerde patolojik bulgu gözlenmemesi gerekmektedir (135).

Rekürren İYE’de işeme disfonksiyonlarının ve konstipasyonun rolünün anlaşılması ile İYE tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir. Unstabil detrusör ve küçük kapasiteli mesanede işeme alışkanlıklarının düzenlenmesi (sık işeme, 5-10 dk arayla ikili, üçlü işeme) ve antikolinergik/spazmolitik ajanlar (oksibutinin hidroklorid) tedavide faydalı olan yaklaşımlardır. Büyük kapasiteli mesanesi olan ve nadir miksiyona ihtiyaç duyan büyük kız çocuklarında sık işeme ve uygun bağırsak rejimi önerilmelidir. Detrusör-sfinkter dissinerjisinde,  $\alpha$ -adrenergik antagonistler ve temiz aralıklı kateterizasyon faydalıdır. Reflüsü olan kızların üçte birinde mevcut olan işeme disfonksiyonu tedavi edilmeden üreteral reimplantasyon yapılırsa başarısızlıkla sonuçlanır, işeme disfonksiyonlarının tedavisi ile VUR’da da spontan düzelme olur (24).

Konstipasyonda, fekal retansiyonun mesane boynuna mekanik basısı ile oluşan rezidü idrar, rekürren İYE’ye neden olur. Günlük defekasyon alışkanlığı sorgulanmalı, liften zengin diyet ve gerektiğinde laksatif ve enemalarla günde bir kez defekasyon sağlanmalıdır (136).

### **2.1.7.2.Cerrahi Tedavi**

Anatomik obstrüksiyon, divertikül, posteroüretal valv, VUR ve taş oluşumunda gerekebilir.

### **2.1.7.3.Profilaksi**

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) rehberi rutin profilaktik antibiyotik kullanımını önermemektedir (112).

Diğer yandan;

- Bir kez febril İYE geçiren yenidoğan ve infantlara bir yaşını doldurana kadar,
- Renal skar gelişmesi yönünden yüksek risk taşıyan VUR’lu ya da diğer anatomik malformasyonu olan çocuklar,

- İmmünesupresif tedavi alan ya da immün yetmezliği olan çocuklar,
- Altı ayda ikiden fazla İYE atağı geçiren ancak anatomik malformasyonu olmayan çocuklarda düşük doz uzun süreli antibiyotik profilaksisi endikedir (92, 126).

Profilakside kullanılan antibiyotik düşük serum düzeyi ile yüksek idrar konsantrasyonu oluşturmalı, fekal flora üzerine minimal etkili olmalı, ucuz ve iyi tolere edilebilir olmalıdır. Yüksek profilaktik dozlar antibiyotik direncini artıracadı için yarardan çok zarar verebilir (92, 135). Profilakside kullanılan antibiyotikler Tablo 2.1.7.3.1’te gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.7.3.1: Profilakside en sık kullanılan antibiyotikler ve dozları**

ANTİBİYOTİK	GÜNLÜK DOZ
Trimetoprim	1-2 mg/kg/gün
SXT	1-2/5-10 mg/kg/gün
Nitrofurantoin	1-2 mg/kg/gün
Nalidiksik asit	30 mg/kg/gün
Sefksim	1-2 mg/kg/gün
Sefadroksil	3-5 mg/kg/gün
Siprofloksasin	1 mg/kg/gün
Sulfisoksazol	10-20 mg/kg/gün
Amoksisilin	20 mg/kg/gün
Pivmesillinam	3-5 mg/kg/gün

Profilaktik antibiyotik tedavisinin süresi tartışmalıdır. VUR’u olan olgularda 1–2 yıl ya da VUR kayboluncaya kadar veya bir yıl enfeksiyonsuz dönem geçinceye kadar; anatomik malformasyonu olmayan tekrarlayan İYE’si olan olgularda ise 3–6 ay kadar profilaktik antibiyotik kullanılmasına önerilmektedir (92). İlk 2 yaşta profilaktik antibiyotik uygulamasının süresi en az 6 ay olmalıdır. Profilaktik

antibiyotik mikroorganizmaların artan direncine neden olabilir (137). Bu nedenle profilaksinin gerekliliğine kesin olarak karar verildikten sonra başlanmalıdır (92).

Tekrarlayan İYE'yi engellemek için alınacak önlemler:

- Konstipasyon tedavi edilmeli
- Sıkı iç çamaşırı giyilmemeli
- Sentetik çamaşırlar kullanılmamalı
- Banyo köpükleri kullanılmamalı
- Varsa oksiyur tedavi edilmeli
- Bol sıvı alınmalı
- Tuvalet temizliği uygun yapılmalı
- Bir yaş altı çocuklarda, tekrarlayan İYE ve fimozis varsa sünnet önerilmelidir (8).

### **2.1.8.Prognoz**

Çoğu çocuk antibiyotik tedavisi ile düzelir ancak İYE'nin tekrarlamasının muhtemel olduğu gruplar vardır;

- 6 aydan küçük olan çocuklar
- Kız çocukları
- Yüksek dereceli VUR'u olanlar
- Disfonksiyonel işeme sendromu olanlar

Prognoz, ileri derecede VUR'u olanlarda, yaygın skar gelişenlerde ve rekürren enfeksiyonu olanlarda kötüdür. Obstruksiyon ve diğer konjenital anomaliler de prognozu etkiler. Reflü sağlıklı infantların % 1'inde saptanabilir, ancak birkaç yıl içinde geriler, ancak pyelonefrit, renal skar, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (23).

İYE'nin uzun dönemde gelişen en önemli komplikasyonu renal skar oluşumudur. Lokalizasyonu tam olarak belirlenemeyen İYE'nin böbrekte skar bırakması olasılığı kızlarda %13, erkeklerde %5'tir. Ancak bu oran akut pyelonefrit tanısı alan çocuklarda %43'e çıkmaktadır. Renal skarlaşma çocukluk döneminde ve

genç erişkinlerde hipertansiyonun en önemli nedenidir (138). Kronik pyelonefrite yol açan renal skar gelişimi riskini tekrarlayan İYE'ler, ileri evre VUR, yaşın küçük olması, enfeksiyon tedavisinde gecikme ve geçirilen APN sayısı gibi faktörler arttırmaktadır. Oluşan renal skar; hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek yetersizliğine yol açabilir(1) .

### **2.1.9.Üriner Sistem Enfeksiyonlu Hastanın İzlemi**

Renal skarı olan çocuklar erişkin yaşa kadar izlenmelidir. 5 yaş altı ilk enfeksiyonu olan tüm çocuklar araştırılmalıdır. Akut pyelonefritde özellikle komplike olanlarda ilk 3 ayda aylık, sonraki 6 ayda 2 ayda bir, takiben 3 ayda bir olmak üzere en az 1 yıl boyunca idrar kültürü ile kontrolü yapılmalıdır. Basit sistitlerde bir kez idrar kültür kontrolü yeterli olmaktadır. Komplike İYE olup ciddi renal skarı olanlar 6 ayda bir değişmeli olarak abdominal USG/DMSA ve yılda bir VSUG ile takip edilmelidir. Komplike İYE olup, renal skarı yok veya minimal olanlar ise 6 ayda bir abdominal USG ve yılda bir VSUG ile takip edilmelidir (92).

### **2.1.10.Komplikasyonlar**

- a) Tekrarlayan İYE
- b) Skarlaşma ve kronik böbrek yetersizliği
- c) Hipertansiyon

#### **2.1.10.1.Tekrarlayan İYE**

Rekürrens sıklığı hastanın cinsiyetine ve ilk enfeksiyonu geçirme yaşına göre değişkenlik göstermektedir. Bir yaşından önce ilk İYE enfeksiyonunu geçiren erkek hastaların %18'inde rekürren enfeksiyonlar geliştiği, bunların da büyük çoğunluğunun ilk ataktan sonraki bir yıl içinde meydana geldiği gösterilmiştir. Eğer ilk enfeksiyon daha geç bir yaşta meydana gelirse, bunların %32'si reenfekte olur. Kız

çocuklarında ise neonatal dönemde ilk enfeksiyonunu geçirenlerin %26'sında rekürren enfeksiyon ortaya çıkmakta ve bu da sıklıkla ilk bir yıl içerisinde görülmektedir. Daha geç bir yaşta ilk İYE geçiren kız çocukların erkeklere göre daha yüksek (%40) insidansla rekürren enfeksiyon geçirdiği bilinmektedir. Bu hastaların yakın izleme alınması gerekmektedir çünkü bu hastaların küçük ama anlamlı bir grubunda %8 ilk rekürrens 4 yıldan daha uzun bir süre sonra görülmüştür (45).

### **2.1.10.2.Skarlaşma ve Kronik Böbrek Yetersizliği**

Bakterinin eradikasyonundan sorumlu olan akut enflamatuvar cevap, aynı zamanda doku hasarından da sorumludur. DMSA incelemeleri ile akut pyelonefritik hasarın %36-52'sinin kalıcı hasarla sonlandığı saptanmıştır (24).

VUR şiddeti ile renal hasar gelişmesi arasında korelasyon saptanmıştır;

- Grade 1'de %5
- grade 2'de %6
- grade 3'de %17
- grade 4'te %25
- grade5'te %50 renal skar riski mevcuttur (92).

Altta yatan anatomik veya fonksiyonel anormalliğin olmadığı İYE'de de renal skar gelişebilmektedir. Bunun nedeni P fimbriyalı E.coli'lerin üreteral paralizi yaratarak VUR olmasa dahi renal skar oluşumuna neden olmasıdır .

Obstrüksiyonun var olup, enfeksiyonun olmadığı hidrodinamik basınç artışının yol açtığı reflü durumlarında da vasküler değişikliklerin, iskeminin ve diffüz renal skarın oluşabileceği gösterilmiştir. Steril idrar mekanik hasar ile tubuler hasar oluşturduğu gibi immunolojik cevabı uyararak da skar gelişimini arttırabilir (139). Renal skar oluşumunda önemli rol oynayan intrarenal reflünün oluşması için gerekli basınç büyük çocuklarda 20 mmHg iken, infantlarda sadece 2 mmHg'dır. İmmun sistemin infantlarda tam gelişmemiş olması, İYE semptom ve bulgularının

infantlarda nonspesifik olması nedeniyle gecikmiş tanı ve tedavi, küçük çocuklardaki renal skar gelişme riskini arttıran faktörlerdir (139).

Geçirilen pyelonefrit atağı sayısı arttıkça renal skar riski de artar. Enfeksiyona maksimum enflamatuvar yanıt enfeksiyonun 3. gününde olduğundan, tedaviye ilk 3 gün içinde başlanmalıdır. Bireysel duyarlılık, bakteriyel virülans, altta yatan anatomik ve fonksiyonel anormallikler de skar oluşumuna yatkınlık sağlar (Tablo 2.1.10.2.1) (24). Son dönem böbrek yetmezlikli tüm hastaların %5-10'unu, 16 yaşından küçük hastaların ise büyük çoğunu kronik pyelonefritli vakalar oluşturmaktadır (140).

**Tablo 2.1.10.2.1: Pyelonefritik renal skar gelişiminde risk faktörleri**

İYE geçirme yaşının küçük olması (<5 yaş, özellikle de <2 yaş)
Pyelonefritik atak sayısı
Tedaviye geç başlanması
Üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel bozuklukları
Bireysel duyarlılık
Bakteriyel virülans

### **2.1.10.3.Hipertansiyon**

Pyelonefrite bağlı renal skarda hipertansiyon gelişme riski, hasarın boyutu ile ilişkilidir. Özellikle bilateral renal skarlı çocukların %15-30'unda 10 yıl içerisinde hipertansiyon tabloya eklenmektedir (140).

### 2.1.2.Enflamasyon Hakkında Genel Bilgi

Enflamasyon; enfeksiyon ya da başka bir nedenle meydana gelmiş doku hasarına karşı verilen hücresel ve hümmoral cevaptır. Burada amaç hasarlanmış dokunun tamiri ve yenilenmesini sağlamaktır. Böyle bir reaktif cevabın amacı, hasarlayıcı etkeni örneğin bakteriyi ve ortaya çıkan ürünleri ortadan kaldırmak ve zararlı olduğu yerde sınırlamak, kontrol sağlandıktan sonra da hasarlanmış dokuların tamir ve yenilenmesini mümkün kılmaktır. Enflamasyon sırasında organizmanın cevabı lokal ya da sistemik olabilir. Sistemik reaksiyon akut faz cevabıdır. Bu erken reaktif cevap; başlıca ateş, nötrofilik lökositoz, akut faz proteinlerinde artış, ESH'de artma ve vasküler permeabilitede artış ile kendini gösterir. Yerel olarak enflamasyon bölgesinde artan vasküler geçirgenlik nedeniyle ödem oluşur. Lökositler diyapedes yoluyla dokuları geçerek enflamasyon alanına gelirler. Böylece lokal ısı artışı, lokal kızarıklık, yerel şişlik ve yerel ağrıdan oluşan dört klasik belirti meydana gelir(141-143). Geçmişte histamin ve seretonin gibi biyolojik aminlerin ve plazma kininlerinin enflamatuvar olgularda en önemli yapı taşları olduğuna inanılmaktaydı. Fakat sonraki çalışmalarda bunların temel sebebinin sitokinler olduğu görülmüştür (144, 145).

Komplemanlar ile birlikte bazofil, makrofaj ve trombositlerden kaynaklanan histamin ve seretonin gibi aminler, lökositlerden kaynaklanan lökotrienler, makrofaj ve diğer hücrelerden salınan IL-1, IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler, TNF, araşidonik asitten türeyen prostaglandinler, koagülasyon faktörleri ve lizozomal enzimler enflamasyon alanında biriken başlıca hümmoral mediyatörlerdir. Bunların yanında enflamasyonun nedeni bakteri ve virüsler ile bunlardan kaynaklanan eksojen mediatörler enflamasyon alanında birikir (146). Enflamasyona karşı ilk savunmayı makrofajlar yapar. Enflamasyon alanına öncelikle nötrofiller toplanır. Makrofajlardan salınan koloni stimule edici faktör (CSF) kemik iliğini uyarak lökositozun devamını sağlar. 8-10 saatlik bir süre içinde kandan dokulara geçen monositlerin büyüdüğü, lizozomal aktivitelerinin arttığı, reseptörlerinin çoğaldığı, oksijen tüketimlerinin arttığı görülür. Böylece nötrofillerden sonra



aktifleşmiş monositlerin de enflamasyon alanında toplandığı görülür. Makrofajların fagosite etme gücü nötrofillerden çoktur. Nötrofil 5-25 bakteriyi, makrofaj ise 100 kadar bakteriyi fagosite edebilmektedir. Makrofajlar bakteri dışında yabancı ve zararlı pek çok maddeyi fagosite edebilirler (143).

Laboratuvar bulgularında en sık kullanılan inflamasyon göstergesi ESH ve CRP düzeylerindeki artıştır. Tam kan sayımı basit, ucuz fakat birçok hastalık için önemli takip parametreleri içerir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), hemogram parametreleri içinde eritrositlerin çap veya volümüne bağlı dağılımının bir ölçüsüdür. RDW düzeylerinin inflamatuvar süreçlerle özellikle CRP ve ESH ile pozitif ilişkisi geniş kohort çalışmalarında gösterilmiştir (147). Nötrofil lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilir bir diğer parametredir. Özellikle inflamatuvar, kardiyovasküle ve kanser hastalıklarında kullanılabildiği gösterilmiştir (148, 149). Enflamasyonlarda sayısı değişen bir diğer hematolojik parametre de trombositir (150). Ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit fonksiyon ve aktivitesinin göstergesi olan bir parametredir (151). İmmunolojik ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (152). Bazı sistemik inflamatuvar hastalıklarda yüksek MPV değerinin CRP yüksekliği ile körele olduğu gösterilmiştir (153). Bunun yanında CRP/MPV değerinin bakteriyel ve viral pnömonilerin ayırt edilmesinde bir parametre olarak da kullanılabildiğine dair yayın da bulunmaktadır (154).

İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. Sepsiste hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuştur (155, 156). Ayrıca Han ve ark (157) NLR'nin DMSA'da defekti olan akut piyelonefritli hastaların tanısında anlamlı sonuçlandığını ifade etmiştir.

### **2.1.2.1. Doğal İmmüitede Galektin-3'ün Rolü**

Adezyon molekülleri epitel hücreleri arasında hücre temaslarını sağlar. Bu temaslar hücredeki bağlantı birimleri ile sağlamlaştırılır. Her ne kadar hücre yapışma molekülleri ve bağlantı birimleri epitelin bir özelliği gibi düşünülse de epitel olmayan hücrelerde de hücrelerin birbirleri ile teması bir dizi hücre adezyon molekülü ve bağlantı birimleri ile sağlanır. Adezyon molekülleri; lökosit-lökosit, lökosit-endotel, lökosit-ekstraselüler matriks gibi hücreler ve moleküller arası etkileşimi sağlayan temas molekülleri olarak da bilinir. Bu moleküller lökositlerin enflamasyonlu bölgeye ulaşmasını sağladıkları gibi, lenfositlerin kan ve lenfoid dokular arasında dolanımına da olanak sağlar (141, 142). Bu moleküller enflamasyonun başlangıcında ve devamında aktif durumdadırlar (158).

Adezyon moleküllerinin ekspresyonu enflamasyon sırasında artmıştır. Adezyon moleküllerine karşı oluşan monoklonal antikolar ve bazı kimyasal etkenler enflamasyonun ve immün tepkilerin kontrolünde etkin rol oynamaktadır. Örneğin anti-CD18 antikolar, akut enflamasyon sırasında lökositlerin migrasyonunu önlerler. Deneysel bakteriyel menenjitte beyin omurilik sıvısında irreversibl beyin hasarına yol açabilecek kadar aşırı lökosit birikimi, L-selektini bloke edici bir ajanın verilmesiyle dramatik bir şekilde azaltılmıştır. Glukokortikoid ve aspirinin de bazı adezyon moleküllerinin regülasyonunu azalttığı gösterilmiştir (159, 160).

Adezyon molekülleri dört büyük aile içinde yer alırlar; lektin grubundaki adezyon molekülleri, integrinler, immünglobulin süper ailesi ve kaderin ailesidir. Lektin grubundaki adezyon molekülleri, karbohidrat bağlayan bölümlerine göre; selektinler ve galektinler şeklinde gruplandırılır (158, 161).

### **2.1.2.2.Lektin grubundaki adezyon molekülleri**

Kalsiyum bağımlı hücreye yapışma molekülleri olan selektinler, karbohidratlara bağlandıkları için lektinler grubuna dahildir. Lektinin Latince kelime anlamı “seçmek” demektir. Bu tür moleküller, bir protein (glikoprotein) veya

bir lipid (glikolipid) molekülüne tutunmuş olan bir oligosakkaride bağlanma yatkınlığı gösteren bir bölgeye sahiptir. Karbonhidrat tanıma alanının (CRD) moleküler konfigürasyonu, kalsiyum tarafından kontrol edilir. Bu tür moleküller;

1-Galaktoz, mannoz, N-asetilglukozamin gibi şekerlere özgü karbohidrat tanıyıcı bölge,

2-Epidermal Growth Faktörde (EGF) bulunan tekrarlara benzer bölge

3-Kompleman düzenleyici proteinlerde bulunan bir dizi tekrarların bulunduğu bölgelerden oluşmaktadır (142).

Lektin grubundaki adezyon molekülleri spesifik özelliklerine göre selektinler ve galektinler olarak isimlendirilir:

#### **2.1.2.2.1.Selektinler**

1989 yılında tanımlanan bu adezyon molekülleri; trombositlerden kaynaklanan P-selektinler, endotelden kaynaklanan E-selektinler ve lökositlerden kaynaklanan L-selektinler olarak bilinmektedir. Bu moleküller lökositlerin endotele adezyonunda görev alırlar. Nötrofillerin doku hasarı nedeniyle göçünü uyarırlar. Selektinlerin ekspresyonu sitokinler sayesinde hızlanır (142, 143).

#### **2.1.2.2.2.Galektinler**

Galektinler, homolog aminoasit tekrarı ve homolog CRD içeren,  $\beta$ -galaktozid bağlayan ve oligosakkaritlere afinitesi olan lektinlerdir (162, 163). Birçok değişik immün hücre tipi ve türdeş canlıda (memeliler, balıklar, kuşlar, nematodlar, süngerler) bulunurlar (162, 164). Memelilerde 15 ayrı galektin bulunmaktadır.

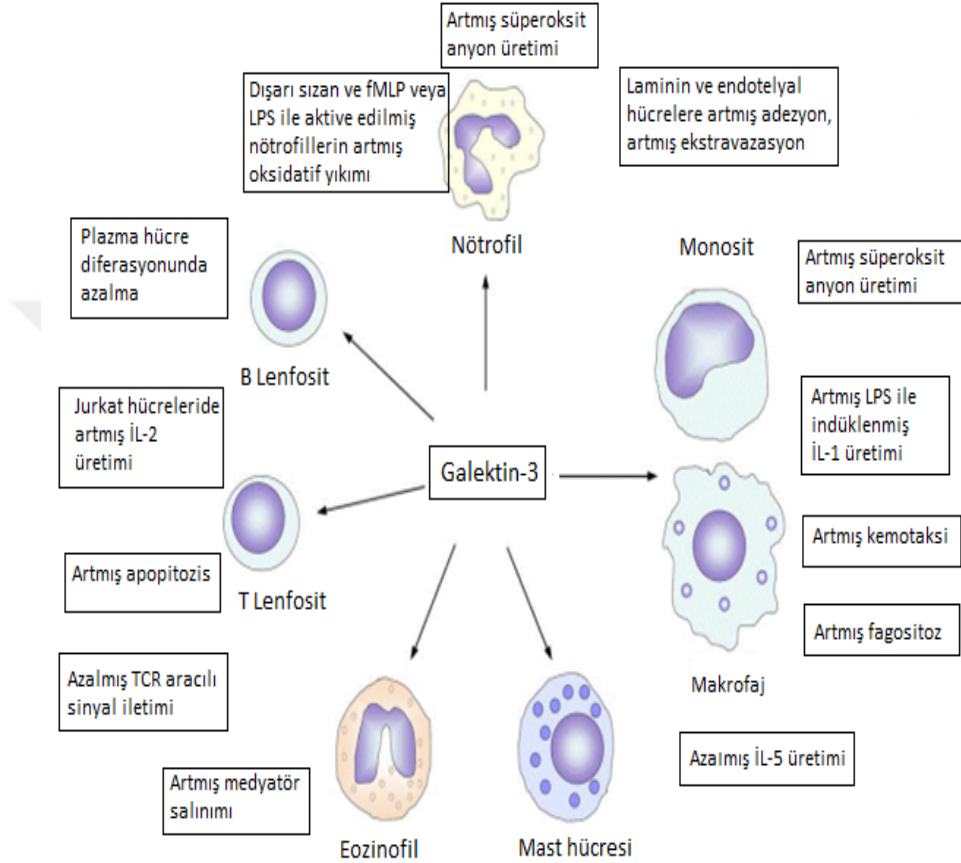
Beta galaktozid bağlayan proteinler, hücre yüzeyinde ‘multivalent galektin-glikoprotein kafesleri’ oluşturarak reseptör kümelenmesi yoluyla sinyal iletimini indüklerler (163). Galektinlerin hücre proliferasyonu, hücre adezyonu, kemotaksis,

apoptozis, embriyogenez, onkogenез, bakteriyel kolonizasyon, diferansiasyon gibi bazı ekstraselüler görevleri vardır. Galektinlerin hücre içi etkileri çok açık olmayıp, etkileri karbonhidrat bağlama aktivitelere bağlıdır (163). Galektinlerin hakkındaki çalışmaların artmasıyla otoimmün hastalıklar, kanserler, alerjik olaylar, inflamasyonlar, tümör yayılımı, diyabet ve hipertansiyonla ilişkili vasküler komplikasyonların tanı ve tedavisinde yeni ufukların açılması beklenmektedir.

### **2.1.2.2.2.1.Galektin -3**

Galektin-3,  $\beta$ -galaktozid bağlayan lektinlerin bir üyesidir (162). Karbonhidrat bağlama alanında birbirini takip eden aminoasit zinciri içermesi ve  $\beta$ -galaktozidlere afinitesinin olması iki önemli biyokimyasal özelliğidir. Galektin-3 nükleus, stoplazma ve hücre yüzeyinde bulunmaktadır. Galektin-3'ün molekül ağırlığı 30 kDa'dur (165). Böbrekler, karaciğer, eklemler ve kalp gibi çeşitli dokulardan (166-169), timik stromal hücrelerden (170, 171), aktive olmuş B ve T lenfositlerden (172-175), inflamatuvar makrofajlar (4, 176), monosit ve epitelyal hücreler (177, 178) gibi değişik tipte hücrelerden sentezlenmektedir. Galektin-3, B hücre farklılaşmasında ve canlılığının sürdürülmesinde kritik bir öneme sahiptir (174). Sitoplazmik membran ve ekstraselüler ortamdaki galektin-3, hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkilerinde görev almaktadır (161, 179, 180). Ayrıca, galektin-3 değişik hücrelerin migrasyonunu uyarmaktadır (181, 182). Galektin-3, dendritik hücreler ve daha önce antijenle karşılaşmamış T lenfositler arasındaki etkileşime de katkıda bulunur (183), T hücresi ve makrofajların, fibroblastlar ile etkileşimini de sağlar (184). Galektin-3, monositlerden makrofajlara dönüştüğünde artar (185), makrofajlardan dendritik hücrelere dönüştüğünde ise azalır (183). Ayrıca galektin-3 in vitro ortamda fibroblastlar için kuvvetli bir mitojendir (186).

**Şekil 2.1.2.2.1.1: Galektin-3'ün immün sistem hücrelerine olan etkileri (fMLP: N-formil-metiyonil-lösil fenilalanin, LPS: Lipopolisakkarid, TCR: T hücre reseptörü) (181, 182, 186-190)**



### 2.1.2.2.1.1.Fizyolojik immün cevapta galektin-3'ün yeri

Galektin-3 nötrofillerin, laminin ve endotel hücrelerine adezyonuna aracılık eder, immün hücrelerin migrasyonunu düzenler (161, 179, 187). Galektin-3'ün, makrofajların fagositozunda kritik bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir (187). Galektin-3'ün monosit ve makrofajlar için güçlü bir kemoatraktandır, ayrıca nötrofil aktivasyonunda ve degranülasyonunda da rol oynamaktadır (182).

### **2.1.2.2.1.2. İmmün Hücre Proliferasyonu ve Apoptozun Regülasyonu**

İmmün hücreler yaşam süreçleri boyunca, birçok evrede ‘hücre ölüm kontrol noktalarından geçerler. Böylece; gelişme, homeostaz ve hastalıklardan korunma sağlanır. Farklı bir protein ailesi, immün hücre ölümünü düzenlemektedir. Kanıtlar, galektin-3’ün, hücre içi etkileşimlere bağlı olarak hücrede apoptoza neden olan ve hücreyi apoptozdan koruyan ikili bir rolü olduğunu göstermektedir (191). Bazı çalışmalarda galektin-3’ün hücreleri apoptozdan koruduğu gibi T hücre proliferasyonunda da etkin olduğu gösterilmiştir (163, 172). Galektin-3, insan T hücre kökenli lösemi hücrelerini fas-ligand aracılığıyla apoptozdan korumaktadır (192). Galektin-3’ün anti-apoptotik etkisi, bcl-2 proteini ile dimer oluşturabilme özelliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (193).

### **2.1.2.2.1.3. Fibroz ve Galektin-3 Düzeyi**

Fibroz doku, kronik zedelenmenin ortak sonudur. Skar oluşumu, doku mimarisinin kaybı ve organ yetmezliği ile birliktelik gösteren kronik inflamasyon, birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Galektin-3’ün fibrotik süreçteki önemli rolü akciğer, karaciğer ve renal fibroz modellerde gösterilmiştir (166, 194-196). Doku fibrozunda galektin-3’ün ekspresyonu artmaktadır (196, 197). İnterstisyel pulmoner fibroz bulunan hastalarda alveolar makrofajlardan eksprese edilen galektin-3 düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır, bu hastalardaki yüksek düzeyin, angiogenezisi endotel hücrelerine etkiyle direkt veya anjiyogenik IL-8 üretimini artırma yoluyla indirekt olarak indüklediği sanılmaktadır (198). In vitro olarak, galektin-3’ün fibroblastlarda kollajen sentezini indüklediği de gösterilmiştir (194).

Deneysel fare modelinde üreter tıkanıklığı oluşturulan renal dokuda, galektin-3 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, galektin-3’ün inhibisyonunun renal miyofibroblast toplanmasını ve aktivasyonunu önlediği ve sonuç olarak fibroza karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (166).

### **2.1.2.2.İnterlökin-6 (IL-6)**

IL-6, İnflamasyonun erken döneminde doğal immünite tarafından üretilen pro-inflamatuvar bir sitokindir (199). IL-6'nın plazma düzeyleri, sepsisin ciddiyetini belirlemede güvenilir bir belirteçtir (200-204). Çoğu insanda IL-6'ya karşı antikolar mevcuttur, fakat bu antikoların inhibitör değil şaperon proteinler olarak davrandığı ve böylece IL-6'nın yarı ömrünü artırdığı düşünülmektedir. (205). Septik durumlarda IL-6, endotel ve monositler tarafından üretilir, organlarda lökosit birikmesini sağlar (206) .

IL-6, enfeksiyon sırasında çok erken ortaya çıkan bir belirteçtir. Hem T hem B hücreler tarafından yapılır. Vücudun enfeksiyona verdiği yanıtın düzenlenmesinde rolü vardır. Bakteriyel ürünlerle karşılaştıktan sonra IL-6 düzeyinde hızlı ve ciddi bir artış olur (207-211). Enfeksiyon tedavisine başlanmasından 24 saat sonra enfeksiyon sürse bile dolaşımdaki konsantrasyonu saptanamayacak kadar azalır (212-214).

IL-6 düzeyleri bakteriyel ve kandida sepsislerde yükselmektedir (215). Organ disfonksiyonunun artmasıyla IL-6 düzeyi de artar (216). Yüksek IL-6 düzeyleri artmış mortaliteyle de ilişkili bulunmuştur (217).

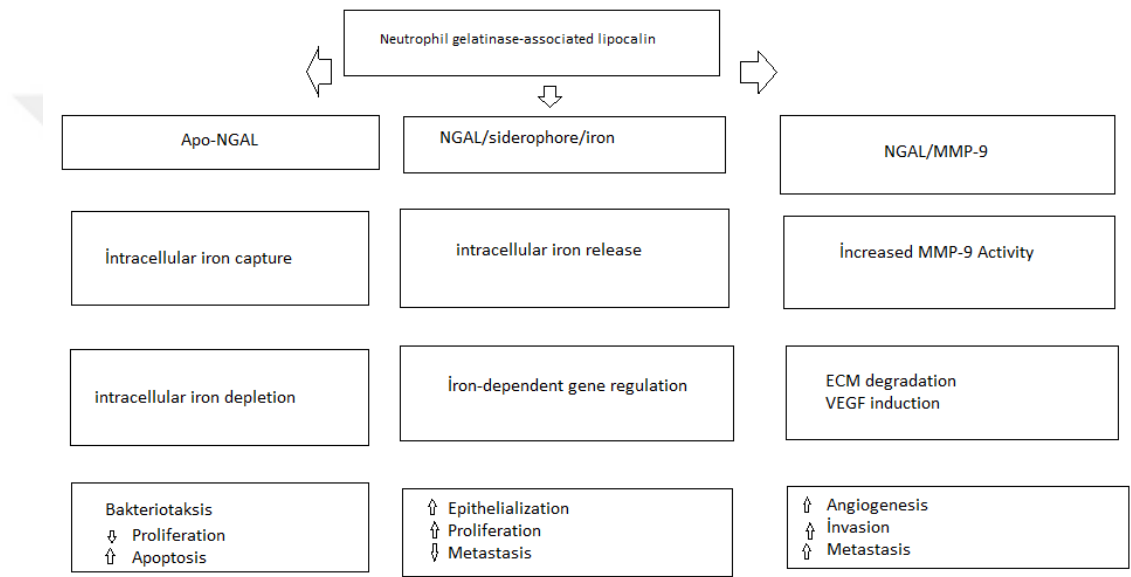
### **2.1.2.3.Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin(NGAL)**

NGAL (insan lipokalini, lipocalin 2 veya lcn2) başlangıçta nötrofillerin jelatinazına bağlı 25 kDa'luk bir protein olarak tanımlanmış lipokalsin süper ailesinin bir üyesidir. NGAL, başlangıçta sadece nötrofil lizozomlarında bulunduğu düşünülürken, daha sonra renal tübüler epitel, kolon, prostat, meme gibi çeşitli dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir (218).

Lipokalinlerin periferik kısmı jelatinaz B matriks metalloproteinaz-9, (MMP-9) gibi moleküllere bağlanarak onların aktivitelerini düzenler (219, 220). Bakteriler demiri ekstrasellüler boşluktan toplamak için siderefor üretir. NGAL'in

major ligandı bu sideroforlardır (220). NGAL bakterilerin demir elde etmek için sentezledikleri sideroforları bağlayarak bakteristatik etki gösterir ve bu sayede bakterilerin çoğalmasını engeller(219) (Şekil 2.1.2.3.1). Bu yüzden NGAL bakteriyel enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklığın önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (221).

**Şekil 2.1.2.3.1: NGALve komplekslerinin çeşitli fonksiyonları (222)**



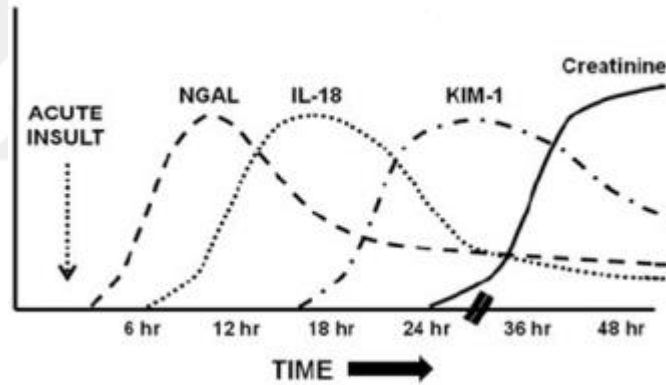
### 2.1.2.3.1. NGAL ve böbrek hasarı ilişkisi

Akut böbrek hasarından kısa bir süre sonra NGAL'in yüksek düzeyde eksprese olduğu gösterilmiştir. NGAL indüksiyonu klasik renal hasar göstergelerinden (serum kreatinin, idrar NAG ve  $\beta$ 2-mikroglobulin düzeyleri gibi) önce meydana gelmektedir (223, 224). Yapılan hayvan çalışmalarında NGAL'in iskemik/ nefrotoksik hasar veya inflamasyon sonrasında böbrekte en erken ve en yoğun uyarılan belirteç olduğu saptanmıştır (225). Doku düzeyindeki çalışmalarda da NGAL proteininin renal iskemi (sepsis, hipovolemi, kalp yetmezliği), nefrotoksin maruziyeti (antibiyotik, sisplatin, bifosfonat, siklosporin, NSAİİ, radyokontrast madde, hemoglobinüri, ACEİ), renal parankimal hasar (glomerülonefrit, minimal



lezyon hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz, diabetik nefropati), hemolitik üremik sendrom, post-transplant rejeksiyon gibi durumlarda kan ve idrar yanı sıra böbrek proksimal ve distal tübüllerinde de biriktiği gösterilmiştir (225).

Kardiyopulmoner bypass cerrahisi uygulanan çocuk ve erişkinlerde, operasyondan 1-2 saat sonra NGAL düzeylerinin dramatik artış gösterdiği, bu artışın akut böbrek hasarı gelişenlerde (serum kreatinin düzeyinde birkaç gün içinde  $>50\%$  artış olanlarda) çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir (225). Piyelonefrit geçiren hastalarda idrar NGAL düzeylerinin ve NGAL/kreatinin oranının yükseldiği ve skar oluştuğunda da yüksek kaldığı ifade edilmiştir (226). İdrar NGAL konsantrasyonu, yaştan ve bazal serum kreatinin konsantrasyonundan bağımsızdır. Akut hasar sonrası bazı parametrelerin serumda tespit edilme sırası Şekil 2.2.1.1.1'de görüldüğü gibidir. Buna göre NGAL diğer parametrelere göre erken tanıda önemli bir avantaja sahiptir.



**Şekil 2.2.1.1.1: Akut böbrek hasarında biyobelirteçlerin pik zamanları (226)**

İYE'nin erkenden tanısını koyabileceği gibi, ciddiyeti ve lokalizasyonu hakkında bilgi verebilecek hızlı ve güvenilir biyomarkerlara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız serum galektin-3'ün İYE tanısındaki yerini test etmektir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Olgu Seçimi

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik kurulu tarafından onaylanan ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi BAP kurulunca desteklenen bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde Eylül 2015 - Eylül 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Hedef kitlemiz kliniğimize başvuran 1 ay-18 yaş aralığındaki bireyler idi. Çalışmaya İYE tanısı konulan 30 hasta ve sağlıklı 30 kişi dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna katılan bireylerin anne veya babasından yazılı onam alınmıştır.

İYE semptomları ile kliniğimize başvuranlar ele alındı, bu hastaların aktif şikayetleri not edildi (Ateş, hipotermi (1 yaş altı), kusma, karın ağrısı, kosta-vertebral açılı hassasiyeti, suprapubik ağrı, disüri, pollaküri, ani sıkışma hissi ve enürezis), tam idrar tahlili, hemogram, CRP ve ESH sonucuna göre İYE olduğu düşünülenlerden idrar kültürü istendi, aynı zamanda serum galectin-3, IL-6 ve NGAL çalışılabilmesi için 1-2 cc serum ayrıldı, ayrılan serumlar -80 °C dolabında saklandı. İdrar kültürlerinde  $10^5$  koloni üremesi olanlar hasta grubu olarak kabul edildi, üremesi olmayanlar çalışma dışında tutuldu. Suprapubik bölgede ağrı, disüri ve pollaküri gibi bulguları olanlar alt İYE olarak kabul edilirken, kostovertebral hassasiyet, yüksek ateş, hipotermi, karın ağrısı, kusma ve akut faz reaktanlarında pozitiflik saptananlar üst İYE olarak kabul edildi. Gerek görülen hastalara renal USG, VSUG ve DMSA görüntülemeleri yapıldı.

Hemogram abott cell dyn 3700 cihazında çalışıldı, CRP turbidimetrik yöntemle, eritrosit sedimentasyon hızı ise westergren yöntemiyle çalışıldı.

Kontrol grubu, polikliniğe başvuran sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur. Kontrol grubundakilerin hiçbirinde enfeksiyon bulgusu yoktu, akut faz reaktanları da yaşlarına uygun normal aralıktaydı.

1 ay altında ve 18 yaş üzerinde olanlar, idrar kültüründe üreme olmayanlar ve serum kreatinin seviyesi yaşa göre normal seviyesinin üzerinde olanlar çalışma dışında tutuldu.

### **3.2. Mikrobiyolojik Analiz**

Çalışmadaki serumlar galektin-3 (Hanzngzhou Eastbiopharm Co. Ltd), serum IL-6 (Hanzngzhou Eastbiopharm Co. Ltd) ve serum NGAL (Hanzngzhou Eastbiopharm Co. Ltd) seviyelerinin ölçümü için kullanıldı, mikroelisa yönteminin kullanıldığı bu ölçümler hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 18.0 for Windows kullanılarak gerçekleştirildi. Parametrik değişkenlerin dağılımı one-sample Kolmogorov-Smirnov test kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin kıyaslanması, bağımsız örneklerin analizi için veriler normal dağılım göstermişse student-t testi, veriler anormal dağılım göstermişse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin kıyaslanmasında Chi-square test kullanıldı. Korelasyon analizleri yapıldıktan sonra grupların kategorik ve nominal değerlerine uygun olarak regresyon analizleri uygulandı ve tanı tahmin analizi için ROC analizi uygulandı. Tüm demografik ve kantitatif veriler  $\pm$  SD olarak ifade edildi.  $p \leq 0.05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

1 yıllık çalışma süresinde 60 hasta araştırmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 7 ve Tablo 8’de gösterilmektedir.

Araştırmaya dahil edilen hastaların %48.3’ü (n=29) kız ve %51.7’si (n=31) erkektir. Hasta grubunda %56 (n=17) kız ve %44 (n=13) erkek, kontrol grubunda %40 (n=12) kız ve %60 (n=18) erkek bulunmaktadır. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $\chi^2=1.669$ ,  $p=0.196$ ) (Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.1: çalışmaya alınan bireylerin cinsiyete göre dağılımı						
		Grup				p
		Hasta		Kontrol		
		Sayı	%	Sayı	%	
Cins	Kız	17	58.6	12	41.4	0.19
	Erkek	13	41.9	18	58.1	

Hasta ve kontrol gruplarının yaşları Tablo 4.1.2’de verilmiştir. Hasta grubunun ortalama yaşı 6,3 yıl (40 gün-14 yaş) iken, kontrol grubunun ortalama yaşı

7,8 yıl (min:3 ay-14 yaş) bulundu. Yaş açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,2) (Tablo 4.1.2).

<b>Tablo 4.1.2: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan bireylerin yaşları</b>							
	<b>Grup</b>	<b>n</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma(SD)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (Yıl)</b>	Hasta	30	0.08	14	6.3	4.5	0.2
	Kontrol	30	0.25	14	7.8	4.1	

Araştırmaya katılan hasta grubunun özellikleri Tablo 4.1.3'de yer almaktadır. Hasta grubundaki hastaların 8 tanesi (%26,6) üst İYE, 22 tanesi de (%73,4) alt İYE tanısı almıştır. Hastanın 13 tanesine (%43,3) rekürren İYE tanısı konuldu. İdrar kültürlerinin 19 tanesinde (%63) E.coli, 4 tanesinde (%13) E faecalis, 3 tanesinde (%10) K pneumoniae, 1 tanesinde (%3) Proteus, 1 tanesinde (%3) MS-KNS, 1 tanesinde (%3) MR-KNS ve 1 tanesinde de (%3) Candida üremiştir.

Araştırmaya katılan hasta grubunun radyolojik özellikleri Tablo 4.1.4'da verilmiştir. Hastaların renal ultrasonografi sonuçlarına bakıldığında; 8 tanesinde (%26.6) hidronefroz, 2 tanesinde (%6.6) azalmış mesane kapasitesi ve 1 tanesinde (%3.3) böbrek boyutunda büyüme saptanırken, 19 tanesinde (%63.3) herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastaların VCUG sonuçlarına bakıldığında; sadece 1 tanesinde (%12.5) solda veziko-üreteral reflü saptanırken, 7 tanesinde (%87.5) herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastaların DMSA sonuçlarına bakıldığında; 2 tanesinde (%20) skar ve 1 tanesinde (%10) böbrekte hipoaktif alan saptanırken, 7 tanesinde (%70) herhangi bir patoloji saptanmadı.

**Tablo 4.1.3: Hasta grubunun özellikleri**

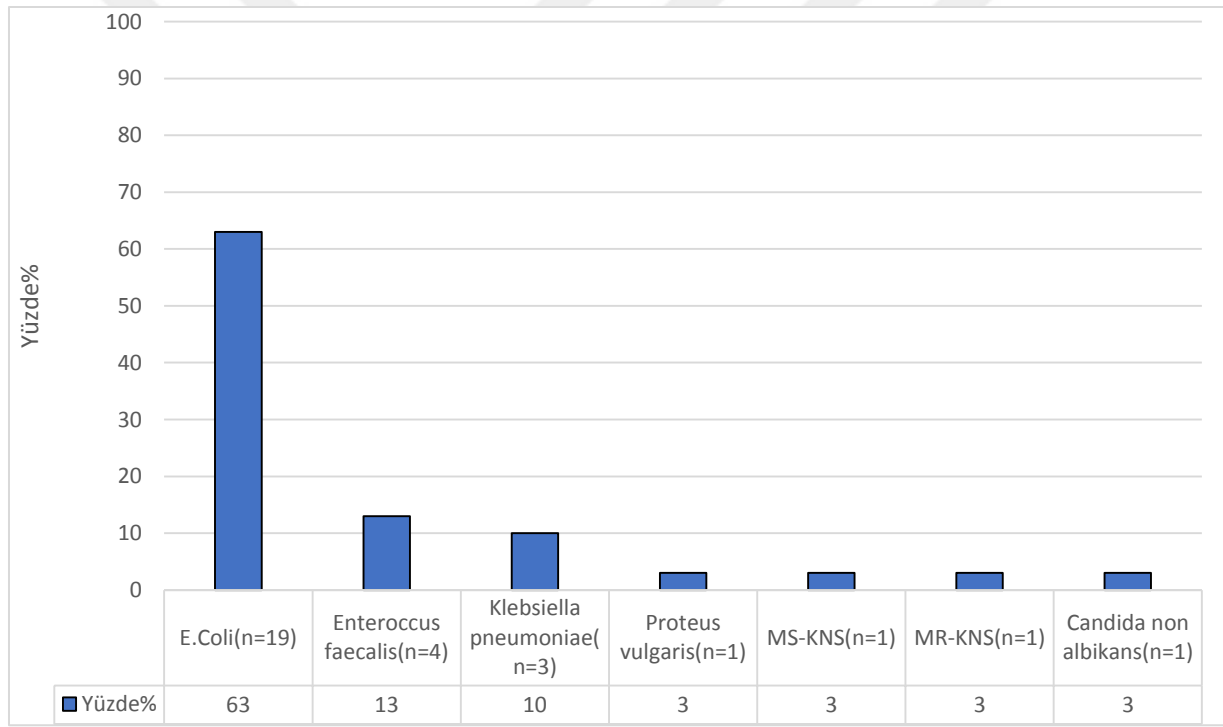
	<b>Cinsiyet</b>	<b>Yaş (Yıl)</b>	<b>İYE tipi</b>	<b>Rekürren İYE</b>	<b>Üreyen mikroorganizma</b>
1	Kız	0,16	Alt	Hayır	Enterococcus faecalis
2	Kız	8	Alt	Evet	Enterococcus faecalis
3	Kız	9	Üst	Evet	E.coli
4	Kız	4	Üst	Evet	E.coli
5	Kız	9	Üst	Evet	E.coli
6	Erkek	0,16	Alt	Hayır	Klebsiella pneumoniae
7	Erkek	12	Üst	Hayır	E.coli
8	Kız	6	Alt	Evet	E.coli
9	Kız	14	Alt	Hayır	Klebsiella pneumoniae
10	Kız	2	Alt	Hayır	E.coli
11	Kız	11	Üst	Evet	E.coli
12	Erkek	1	Alt	Evet	Klebsiella pneumoniae
13	Kız	6	Alt	Evet	E.coli
14	Erkek	8	Alt	Evet	Enterococcus faecalis
15	Kız	12	Alt	Evet	MS-KNS
16	Erkek	10	Alt	Evet	E.coli
17	Erkek	3	Üst	Evet	E.coli
18	Kız	8	Alt	Hayır	E.coli
19	Kız	10	Üst	Evet	E.coli
20	Kız	12	Alt	Hayır	E.coli
21	Kız	0,66	Alt	Hayır	E.coli
22	Kız	12	Alt	Hayır	E.coli
23	Kız	2,5	Alt	Hayır	Proteus vulgaris
24	Kız	12	Alt	Hayır	MR-KNS
25	Kız	5	Üst	Hayır	E.coli
26	Erkek	7	Alt	Hayır	Candida non albicans
27	Kız	0,11	Alt	Hayır	Enterococcus faecalis
28	Kız	6	Alt	Hayır	E.coli
29	Erkek	0,16	Alt	Hayır	E.coli
30	Kız	0,08	Alt	Hayır	E.coli

**Tablo 4.1.4: Hasta grubunun radyolojik özellikleri**

	<b>Üriner USG</b>	<b>VCUG</b>	<b>DMSA</b>
<b>1</b>	Normal	-	-
<b>2</b>	Azalmış mesane kapasitesi	Normal	Normal
<b>3</b>	Azalmış mesane kapasitesi	Normal	Sağ böbrekte skar
<b>4</b>	Normal	Solda veziko- üreteral reflü	Sol böbrek hipoaktif alan
<b>5</b>	Sağda evre 2 hidronefroz	Normal	Normal
<b>6</b>	Normal	-	-
<b>7</b>	Normal	-	-
<b>8</b>	Bilateral evre 1-2 hidronefroz	Normal	Sol böbrekte skar
<b>9</b>	Normal	-	-
<b>10</b>	Normal	-	-
<b>11</b>	Sağda grade 2 hidronefroz	Normal	Normal
<b>12</b>	Solda evre 2 hidronefroz	-	-
<b>13</b>	Normal	Normal	Normal
<b>14</b>	Bilateral evre 1-2 hidronefroz	-	Normal
<b>15</b>	Normal	Normal	Normal
<b>16</b>	Sol böbrek boyutunda büyüme	-	-
<b>17</b>	Sağ nefrektomi	-	-
<b>18</b>	Normal	-	-
<b>19</b>	Solda evre 1 hidronefroz	-	Normal
<b>20</b>	Normal	-	-
<b>21</b>	Bilateral hidronefroz	-	-
<b>22</b>	Normal	-	-
<b>23</b>	Normal	-	-
<b>24</b>	Normal	-	-
<b>25</b>	Normal	-	-
<b>26</b>	Normal	-	-
<b>27</b>	Sağda hidronefroz	-	-
<b>28</b>	Normal	-	-
<b>29</b>	Normal	-	-
<b>30</b>	Normal	-	-

Hasta grubundaki bireylerin idrar kültürleri incelendiğinde; 19 hastada (%63) *Escherichia coli*, 4 hastada (%13) *Enterococcus faecalis*, 3 hastada (%10) *Klebsiella pneumoniae*, 1 hastada (%3) *Proteus vulgaris*, 1 hastada (%3) Metisilin sensitif koagülaz negatif Stafilokok, 1 hastada (%3) Metisilin rezistan koagülaz negatif Stafilokok %3 (n=1) ve 1 hastada (%3) *Candida nonalbicans* üremiştir (Grafı 4.1.1).

**Grafı 4.1.1: Hasta grubunun idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar**



İdrar kültürlerinde *E coli* üreyenlerin antibiyogram sonuçları Tablo 4.1.5’de verilmiştir. Çalışmamızda *E coli*’nin ampisilin direnci %60, amoksisilin-klavunat direnci %53, seftriakson direnci %32, trimetoprim-sulfometoksazol direnci %43, siprofloksasin direnci %25 ve gentamisin direnci %12 olarak saptanmıştır.



**Tablo 4.1.5: İdrar kültürlerinde üreyen E. Coli'lerin antibiyogramları**

	<b>Duyarlılık (%)</b>	<b>Dirençlilik (%)</b>
<b>Ampisilin</b>	40	60
<b>Sefepim</b>	80	20
<b>Amoksisilin-Klavunat</b>	47	53
<b>Sefoksitin</b>	58	42
<b>Seftriakson</b>	68	32
<b>İmipenem</b>	100	0
<b>Seftazidim</b>	62	38
<b>Meropenem</b>	100	0
<b>Sefiksım</b>	68	32
<b>Siprofloksasin</b>	75	25
<b>Trimetoprim-Sulfametoksazol</b>	57	43
<b>Aztreonam</b>	70	30
<b>Norfloksasin</b>	87	13
<b>Levofloksasin</b>	83	17
<b>Nitrofurantoin</b>	73	27
<b>Gentamisin</b>	88	12
<b>Amikasin</b>	100	0

İdrar kültürlerinde proteus üreyenlerin antibiyogram sonuçları Tablo 4.1.6'de verilmiştir. Çalışmamızda proteus'un ampisilin direnci %33, amoksisilin-klavunat direnci %33 ve trimetoprim-sulfometoksazol direnci %100 olarak saptanmıştır. Seftriakson ve imipenem için direnç saptanmamıştır.

İdrar kültürlerinde E faecalis üreyenlerin antibiyogram sonuçları Tablo 4.1.7'te verilmiştir. Çalışmamızda E faecalis'in ampisilin direnci %20 ve siprofloksasin direnci %20 olarak saptanmıştır. Linezolid ve vankomisin için direnç saptanmamıştır.

**Tablo 4.1.6: İdrar kültürlerinde üreyen Proteus vulgaris'lerin antibiyogramları**

	<b>Duyarlılık (%)</b>	<b>Dirençlilik (%)</b>
<b>Ampisilin</b>	67	33
<b>Amoksisilin-klavunat</b>	67	33
<b>Sefepim</b>	100	0
<b>Sefoksitin</b>	75	25
<b>Seftriakson</b>	100	0
<b>İmipenem</b>	100	0
<b>Seftazidim</b>	100	0
<b>Meropenem</b>	100	0
<b>Sefiksım</b>	100	0
<b>Trimetoprim-Sülfametaksazol</b>	0	100
<b>Nitrofrontain</b>	0	100

**Tablo 4.1.7: İdrar kültürlerinde üreyen Enterococcus faecalis'lerin antibiyogramları**

	<b>Duyarlılık (%)</b>	<b>Dirençlilik (%)</b>
<b>Ampisilin</b>	80	20
<b>Amoksisilin-Klavunat</b>	100	0
<b>Nitrofrontain</b>	100	0
<b>Siprofloksasin</b>	80	20
<b>Vankomisin</b>	100	0
<b>Teikoplanin</b>	100	0
<b>Gentamisin</b>	100	0
<b>Linezolid</b>	100	0

İdrar kültürlerinde Klebsiella pneumonia üreyenlerin antibiyogram sonuçları Tablo 4.1.8’de verilmiştir. Çalışmamızda Klebsiella pneumonia’nın ampisilin direnci %75, amoksisilin-klavunat direnci %60, trimetoprim-sulfometoksazol direnci %20, seftriakson direnci %75 ve gentamisin direnci %34 olarak saptanmıştır. İmipenem için direnç saptanmamıştır.

**Tablo 4.1.8:İdrar kültürlerinde üreyen Klebsiella’ların antibiyogramları**

	<b>Duyarlılık (%)</b>	<b>Dirençlilik (%)</b>
<b>Ampisilin</b>	25	75
<b>Amoksisilin-Klavunat</b>	40	60
<b>Sefepim</b>	25	75
<b>Sefoksitin</b>	100	0
<b>Seftriakson</b>	25	75
<b>İmipenem</b>	100	0
<b>Seftazidim</b>	50	50
<b>Meropenem</b>	100	0
<b>Sefiksim</b>	33	67
<b>Trimetoprim-Sülfametaksazol</b>	80	20
<b>Norfloksasin</b>	100	0
<b>Levofloksasin</b>	100	0
<b>Nitrofrontain</b>	75	25
<b>Siprofloksasin</b>	100	0
<b>Gentamisin</b>	66	34
<b>Amikasin</b>	100	0

Çalışmaya alınan bireylerin cinsiyetleri incelendiğinde hasta grubundakilerin 13 tanesinin (%43.3) erkek, 17 tanesinin (%56.6) kız iken, kontrol grubundakilerin 18 tanesinin (%60) erkek, 12 tanesinin (%40) kız idi, gruplar arasında cinsiyetler açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.2$ ). Çalışmaya katılan tüm bireylerin laboratuvar tetkikleri incelendiğinde; kontrol grubuna göre hasta grubunda serum galektin-3 ( $147.5\pm 62.1$  pg/ml'e karşılık  $111.3\pm 56.8$  pg/ml  $p=0.022$ ), serum NGAL ( $131.9\pm 71.3$  ng/ml'e karşılık  $97.2\pm 50.3$  ng/ml  $p=0.03$ ), WBC ( $9905\pm 3464.4$   $\mu$ L 'e karşılık  $7037.6\pm 1807.5$   $\mu$ L  $p<0.001$ ), nötrofil ( $5618.7\pm 3971.9$   $\mu$ L 'e karşılık  $3726.0\pm 1443.9$   $\mu$ L  $p=0.01$ ), lenfosit ( $3269.3\pm 1786.8$   $\mu$ L 'e karşılık  $2359.7\pm 1083.4$   $\mu$ L  $p=0.02$ ) ve sedimentasyon ( $17\pm 13$  mm/sa'e karşılık  $8.3\pm 3.9$  mm/sa  $p=0.03$ ) değerlerinin anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık. Diğer parametreler için yapılan değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.1.9).

**Tablo 4.1.9: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar tetkikleri**

	<b>Grup</b>	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Galektin-3 (pg/ml)</b>	Hasta	30	147.5	62.1	0.022
	Kontrol	30	111.3	56.8	
<b>IL-6 (ng/L)</b>	Hasta	30	100.8	67.4	0.19
	Kontrol	30	82.2	39.0	
<b>NGAL (ng/ml)</b>	Hasta	30	131.9	71.3	0.03
	Kontrol	30	97.2	50.3	
<b>WBC (µL)</b>	Hasta	30	9905.6	3464.4	<0.001
	Kontrol	30	7037.6	1807.5	
<b>Nötrofil (µL)</b>	Hasta	30	5618.7	3971.9	0.01
	Kontrol	30	3726.0	1443.9	
<b>Lenfosit (µL)</b>	Hasta	30	3269.3	1786.8	0.02
	Kontrol	30	2359.7	1083.4	
<b>RDW (%)</b>	Hasta	30	16.1	1.6	0.62
	Kontrol	30	16.3	1.5	
<b>MPV (fl)</b>	Hasta	30	7.6	1.7	0.91
	Kontrol	30	7.7	1.3	
<b>Trombosit (µL)</b>	Hasta	30	312233.3	81448.8	0.33
	Kontrol	30	288700.0	105794.6	
<b>CRP (mg/L)</b>	Hasta	30	28.2	51	0.24*
	Kontrol	30	1.9	2.8	
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b>	Hasta	30	17	13.3	0.03*
	Kontrol	30	8.3	3.9	
<b>NLR</b>	Hasta	30	2.7	2.8	0.84*
	Kontrol	30	1.8	1	
<b>CRP/MPV</b>	Hasta	30	4.1	7.4	0.16*
	Kontrol	30	0.2	0.4	
<b>İdrar PH</b>	Hasta	30	5.6	0.9	0.51
	Kontrol	30	5.4	0.9	
<b>İdrar dansitesi</b>	Hasta	30	1014.5	8.3	0.07
	Kontrol	30	1018.8	6.5	

(\*:Mann-Whitney U, IL-6: İnterlökin-6, NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, WBC: White blood cell, CRP: C-reaktif protein, MPV: Mean Platelet Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, GFR: Glomerular filtration rate, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio)

İYE tanısı alanların 8 tanesi (%26.6) üst İYE ve 22 tanesi (%73.3) alt İYE idi. Üst İYE tanılı hastaların 4 tanesi (%50) kız iken, alt İYE tanılı olanların 13 tanesi (%59) kız idi. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.73$ ). Üst İYE tanılı hastaların yaşları  $7.9\pm 3.4$  yıl iken, alt İYE tanılı olanların yaşları  $5.8\pm 4.8$  yıl idi. İki grup arasında yaşlar açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.27$ ). Üst İYE tanılı hastaların VKİ'leri  $18.6\pm 3.4$  iken, alt İYE tanılı olanların VKİ'leri  $16.1\pm 2.2$  idi. İki grup arasında VKİ'ler açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.08$ ). Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde üst İYE tanılı olanlarda ateşin (%75'e karşılık %9,  $p=0.005$ ), kostovertebral açıda hassasiyetin (%100'e karşılık %0,  $p=0.003$ ) ve rekürren İYE tanısı almanın ( $p=0.038$ ) anlamlı oranda farklı olduğunu saptadık, diğer klinik bulgular için anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.1.10).

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde üst İYE tanılı olanlarda galektin-3 ( $185.3\pm 60.7$  pg/ml'ye karşılık  $133.9\pm 58$  pg/ml,  $p=0.02$ ), IL-6 ( $145.1\pm 59$  ng/L'a karşılık  $84.8\pm 64$  ng/L,  $p=0.01$ ), NGAL ( $171.9\pm 77.3$  ng/ml'a karşılık  $117.4\pm 64.8$  ng/ml,  $p=0.05$ ), nötrofil ( $9865.0\pm 4653.3$   $\mu$ L'a karşılık  $4074.5\pm 2280.6$   $\mu$ L,  $p=0.001$ ), lenfosit ( $1955.0\pm 799.1$   $\mu$ L'a karşılık  $3747.3\pm 1816.2$   $\mu$ L,  $p=0.003$ ), CRP ( $95.8\pm 58.8$  mg/L'a karşılık  $3.7\pm 8.8$  mg/L,  $p=0.001$ ), eritrosit sedimentasyon hızı ( $32.9\pm 15.5$  mm/sa'e karşılık  $11.3\pm 6.0$  mm/sa,  $p<0.001$ ), GFR ( $145.4\pm 14.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>'ye karşılık  $166.9\pm 23.1$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p=0.03$ ), NLR ( $6.0\pm 3.2$ 'a karşılık  $1.5\pm 1.6$ ,  $p=0.02$ ) ve CRP/MPV ( $14.0\pm 8.6$ 'a karşılık  $0.5\pm 1.2$ ,  $p<0.001$ ) değerlerinin anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık, diğer parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p<0.05$ ) (Tablo 18). İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde üst İYE'de E coli üretilme oranı alt İYE tanısı olanlara göre anlamlı oranda yüksekti (%100'e karşılık %50,  $p=0.04$ ) (Tablo 4.1.11).

**Tablo 4.1.10 : Alt İYE ve üst İYE tanılı hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

<b>Özellikler</b>	<b>İYE tipi</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>	<b>P</b>
<b>Ateş</b>	Üst İYE	6	75	0.005
	Alt İYE	2	9	
<b>Kusma</b>	Üst İYE	2	25	0.94
	Alt İYE	6	27	
<b>Karın ağrısı</b>	Üst İYE	6	75	0.06
	Alt İYE	8	36	
<b>Kosto-vertebral açılı hassasiyeti</b>	Üst İYE	3	37.5	0.003
	Alt İYE	0	0	
<b>Suprapubik hassasiyet</b>	Üst İYE	6	75	0.07
	Alt İYE	7	31	
<b>Disüri</b>	Üst İYE	2	25	0.46
	Alt İYE	3	13.6	
<b>Pollaküri</b>	Üst İYE	1	12.5	0.98
	Alt İYE	3	13.6	
<b>Ani sıkışma hissi</b>	Üst İYE	1	3.3	0.98
	Alt İYE	3	13.6	
<b>Enürezis</b>	Üst İYE	1	12.5	0.9
	Alt İYE	2	9	
<b>İlk İYE</b>	Üst İYE	2	25	0.06
	Alt İYE	14	63.6	
<b>Rekürren İYE</b>	Üst İYE	6	75	0.03
	Alt İYE	7	31.8	

**Tablo 4.1.11: Alt İYE ve üst İYE tanılı olguların özelliklerinin karşılaştırılması**

Özellikler	İYE türü	N	Ortalama	SD	p
<b>Galektin-3 (pg/ml)</b>	Üst İYE	8	185.3	60.7	0.02
	Alt İYE	22	133.9	58.0	
<b>NGAL (ng/ml)</b>	Üst İYE	8	171.9	77.3	0.05
	Alt İYE	22	117.4	64.8	
<b>İL-6 (ng/L)</b>	Üst İYE	8	145.1	59.0	0.01
	Alt İYE	22	84.8	64.0	
<b>WBC (µL)</b>	Üst İYE	8	12941.3	4735.8	0.05
	Alt İYE	22	8801.8	2076.4	
<b>Nötrofil (µL)</b>	Üst İYE	8	9865.0	4653.3	0.001
	Alt İYE	22	4074.5	2280.6	
<b>Lenfosit (µL)</b>	Üst İYE	8	1955.0	799.1	0.003
	Alt İYE	22	3747.3	1816.2	
<b>RDW (%)</b>	Üst İYE	8	16.5	1.4	0.27
	Alt İYE	22	15.9	1.6	
<b>MPV(fl)</b>	Üst İYE	8	7.1	1.1	0.45
	Alt İYE	22	7.8	1.9	
<b>Trombosit (µL)</b>	Üst İYE	8	262250.0	70609.1	0.055
	Alt İYE	22	330409.1	78748.9	
<b>CRP (mg/L)</b>	Üst İYE	8	95.8	58.8	<0.001
	Alt İYE	22	3.7	8.8	
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b>	Üst İYE	8	32.9	15.5	<0.001
	Alt İYE	22	11.3	6.0	
<b>GFR/ (mL/min/1.73 m2)</b>	Üst İYE	8	145.4	14.3	0.03
	Alt İYE	22	166.9	23.1	
<b>NLR</b>	Üst İYE	8	6.0	3.2	0.002
	Alt İYE	22	1.5	1.6	
<b>CRP/MPVoranı</b>	Üst İYE	8	14.0	8.6	<0.001
	Alt İYE	22	0.5	1.2	
<b>İdrar PH</b>	Üst İYE	8	5.4	0.7	0.31
	Alt İYE	22	5.8	1.0	
<b>İdrar dansitesi</b>	Üst İYE	8	1017.5	6.5	0.18
	Alt İYE	22	1013.4	8.8	

(\*:Mann-Whitney U, İL-6: İnterlökin-6, NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, WBC: White blood cell, CRP: C-reaktif protein, MPV: Mean Platelet Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, GFR: Glomerular filtration rate, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio)



Araştırmaya alınan hasta grubunda serum galektin-3 seviyesi ile IL-6 ( $r=0.57$ ,  $p=0.001$ ), serum galektin-3 seviyesi ile NGAL ( $r=0.68$ ,  $p=0.001$ ), serum galektin-3 seviyesi ile CRP ( $r=0.4$ ,  $p=0.02$ ), serum galektin-3 seviyesi ile sedimentasyon seviyesi ( $r=0.38$ ,  $p=0.03$ ) ve serum galektin-3 seviyesi ile CRP/MPV oranı ( $r=0.41$ ,  $p=0.02$ ) arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki bulundu.

Araştırmaya katılan tüm bireylerde serum galektin-3 seviyesini etkileyen faktörler için lineer regresyon analizi yapıldı (Tablo 4.1.12). Lineer regresyon analizinde serum galektin-3 seviyesine CRP'nin ( $r^2=0.14$ ,  $p=0.01$ ), sedimentasyonun ( $r^2=0.18$ ,  $p<0.001$ ), IL-6'nın ( $r^2=0.5$ ,  $p<0.001$ ) ve NGAL'in ( $r^2=0.88$ ,  $p<0.001$ ) etkisinin olduğu saptandı.

**Tablo 4.1.12: Galektin-3 seviyesini etkileyen faktörlerin lineer regresyon analizi**

<b>Özellikler</b>	<b>B</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	2.9	0.04	0.16
<b>WBC (µL)</b>	0	0.05	0.11
<b>Nötrofil (µL)</b>	0	0.07	0.06
<b>Lenfosit (µL)</b>	-0.01	0.03	0.25
<b>RDW (%)</b>	2.56	0.01	0.66
<b>Trombosit (µL)</b>	0.01	0.01	0.6
<b>CRP (mg/L)</b>	0.45	0.14	0.01
<b>Sedimentasyon (mm/saat)</b>	1.93	0.18	<0.001
<b>IL-6 (ng/L)</b>	0.65	0.5	<0.001
<b>NGAL (ng/ml)</b>	0.82	0.88	<0.001

Araştırmaya katılan hasta grubunda serum galektin-3 pozitifliğini etkileyen klinik ve laboratuvar bulguları için lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 4.1.13). Lojistik regresyon analizinde serum galektin-3 pozitifliğine ateşin (OR:7.7 (95% CI:1.1-52.1), p=0.04) ve kusmanın (OR:48.1, (95% CI:1.8-1235.4), p=0.02) etkisinin olduğu saptandı.

<b>Tablo 4.1.13:Serum galektin-3 pozitifliğini etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi</b>					
	B	p	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Ateş</b>	2.05	0.04	7.76	1.16	52.1
<b>Kusma</b>	3.88	0.02	48.18	1.88	1235.4
<b>Suprapubik hassasiyet</b>	0.98	0.41	2.65	0.26	26.6
<b>Disuri</b>	-0.53	0.71	0.59	0.04	9.5

Hastalarımızın 13 tanesinde (%43.3) rekürren İYE tanısı vardı. Rekürren İYE tanısı olanlarda serum galektin-3 seviyesi ilk kez İYE geçirenlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı değildi (157.7±59.2 pg/ml'ye karşılık 139.8±64.9 pg/ml, p=0.44). Üst İYE tanısı olan hastaların 6 tanesinde (%75) rekürren İYE tanısı vardı, bunların serum galektin-3 seviyesi ilk kez İYE geçirenlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı değildi (172.5±56.1 pg/ml'ye karşılık 223.8±77.9 pg/ml, p=0.33). Alt İYE tanısı olan hastaların 8 tanesinde (%36.3) rekürren İYE tanısı vardı, bunların serum galektin-3 seviyesi de ilk kez İYE geçirenlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı değildi (137.3±62.2 pg/ml'ye karşılık 131.8±57.6 pg/ml, p=0.83) (Tablo 4.1.14).

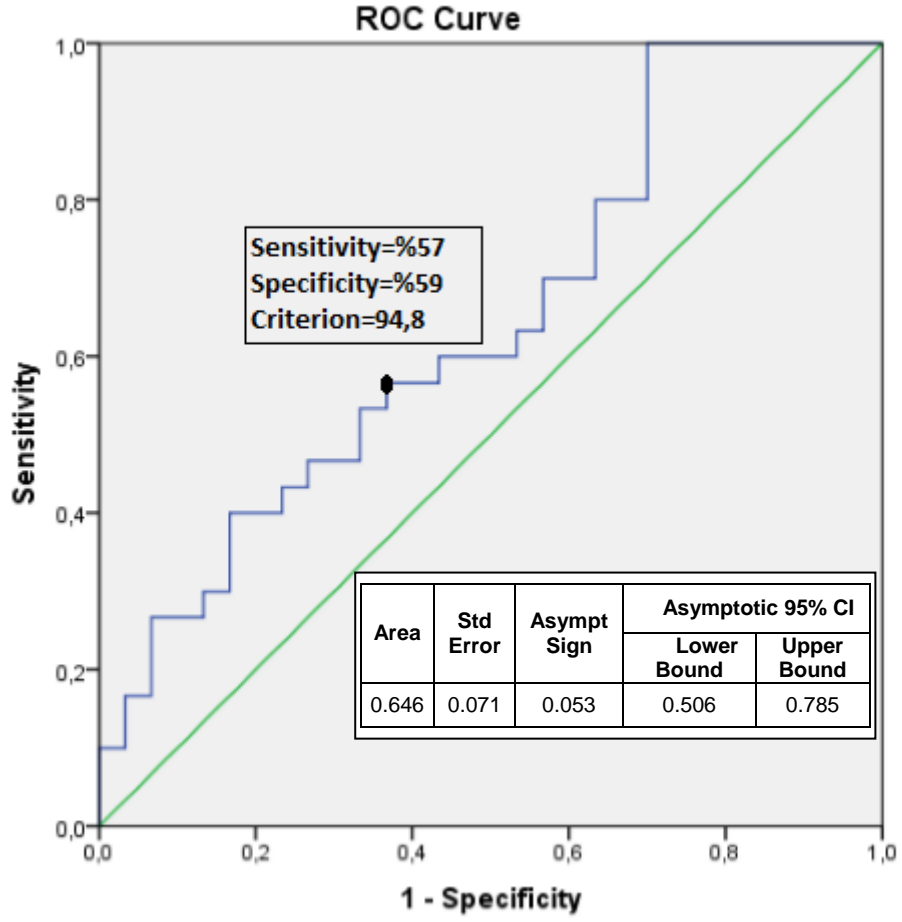
**Tablo 4.1.14:Serum galektin-3 seviyelerinin rekürren İYE olan ilişkisi**

	<b>Rekürren İYE</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Galektin-3 seviyesi (pg/ml)</b>	Var	13	157.7	59.2	0.44
	Yok	17	139.8	64.9	
<b>Üst İYE'de galektin-3 seviyesi (pg/ml)</b>	Var	6	172.5	56.1	0.33
	Yok	2	223.8	77.9	
<b>Alt İYE'de galektin-3 seviyesi (pg/ml)</b>	Var	7	137.3	62.2	0.83
	Yok	15	131.8	57.6	

İYE tanısı alan tüm hastalar dikkate alındı. İdrar kültüründe candida üreyen bir vaka çıkarıldı, geri kalan vakaların idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar gram (+) ve gram (-) olarak sınıflandırıldı. Buna göre gram (-) üremesi olanlarda galektin-3 seviyesi  $161.5 \pm 61.4$  pg/ml iken, gram (+) olanlarda bu değer  $99.5 \pm 22.3$  pg/ml olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlıya yakın oranda fark saptandı ( $p=0.057$ ).

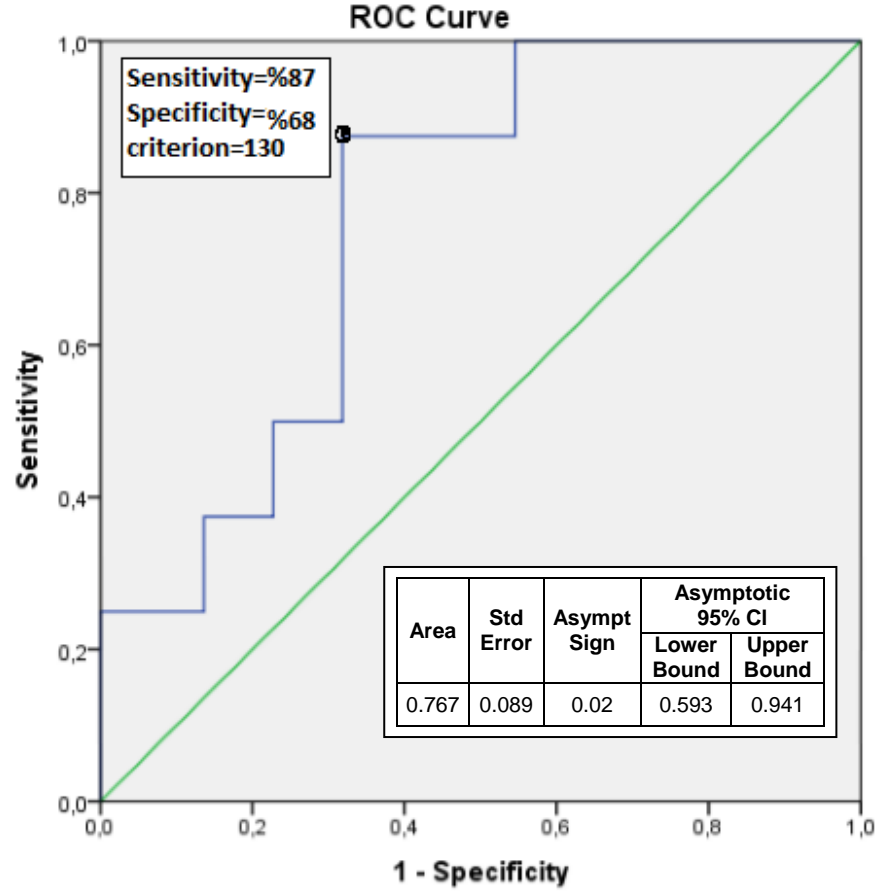
Üst İYE tanılı olanlardan sadece 5 tanesine (%62.5) DMSA yapıldı ve bunlardan sadece 2 tanesinde (%40) renal skar saptandı. Renal skar saptananlarda galektin-3 düzeyi  $217.7 \pm 30.9$  pg/ml iken, skar saptanmalarda bu düzey  $122.9 \pm 38.2$  pg/ml idi. Bu iki grup arasında anlamlıya yakın oranda istatistiksel fark saptandı ( $p=0.054$ ).

Şekil 4.1.2: Serum galektin-3 düzeyinin İYE tanısı tahminiyle ilgili ROC Eğrisi



Araştırmaya katılan tüm bireyler dikkate alındı ve serum galektin-3 düzeyinin İYE tanısı tahminiyle ilgili ROC eğrisi yapıldı (Şekil 4.1.2). Analizde serum galektin-3'ün 94.8 pg/ml cut-off değerinde anlamlıya yakın oranda İYE tanısını koyabileceğini saptadık (Sensitivite %57, spesifite %59,  $p=0.053$ ).

Şekil 4.1.3: Serum galektin-3 düzeyinin üst İYE tanısı tahminiyle ilgili ROC Eğrisi



Sadece İYE tanısı konulanlar dikkate alındı ve serum galektin-3 düzeyinin üst İYE tanısı tahminiyle ilgili ROC eğrisi yapıldı (Şekil 4.1.3). Analizde serum galektin-3'ün 130 pg/ml cut-off değerinde üst İYE tanısını koyabileceğini saptadık (Sensitivite %87, spesifite %68,  $p=0.02$ ).

## 5.TARTIŞMA

İYE çocukluk yaş grubunda sık görülen hastalıklar arasındadır. Klinik bulguların değişkenliği nedeniyle tanı her zaman kolaylıkla konulamamaktadır. İYE'lerin çoğunlukla antibiyotik tedavisine yanıt vermesi hekimi rahatlatmaktadır ancak tanı ve tedavi aşamasındaki gecikmelerin daha ciddi sorunlarında habercisi olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu sorunları engellemek için İYE'ler erken tanınmalı ve tedavi edilmelidir(50, 227). İYE'nin akut etkileri yanında geç dönemde gelişebilecek sorunları da göz önünde bulundurmak gereklidir. Uzun dönem sorunlar genelde erken yaşta geçirilen veya tekrarlayan İYE'lerde görülür. Meydana gelen böbrek hasarı gelişimi, çocuklarda glomeruler filtrasyonun azalması ve böbrek gelişiminde gerileme olmasına sekonder, erişkinlerde ise proteinüri ve hipertansiyona sekonder olmaktadır (228).

İYE görülme sıklığı yaşamın ilk yılında en yüksektir. İYE hayatın ilk 3-6 ayı döneminde erkeklerde, daha sonraki dönemlerinde ise kızlarda daha sık görülmektedir (13, 90). İYE'nin yaşam boyu görülme sıklığı kızlarda % 3.3-8.4, erkeklerde % 1.1-1.8 olup, kızlarda erkeklerden 3-5 kat fazladır (229). Çalışmamızda tüm hastaların %56'sı kız ve %44'ü erkek idi, çoğu 6 ayın altında olan 1 yaş altındaki hastalarımızın ise %43'ü kız ve %57'si erkek idi. Bunun nedeni erkek çocuklarda üriner sistemin doğumsal anomalilerinin sıklığının yüksek olmasıdır (230). 1 yaşından sonraki İYE hastalarımızın çoğunluğunun kız olması literatür ile uyumlu idi (13, 90).

Türk nefroloji derneğinin çalışmasında İYE tanılı hastalarda ateş (%48.3), huzursuzluk (%30.2), dizüri (%24.6), kusma (%23.8) ve enürezis (%14.9) gibi yakınmaların sık olduğu saptanmıştır (231). Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada İYE olan hastalarda en sık görülen yakınmalar ateş (%42.8), dizüri (%36.4), karın ağrısı (% 30.3), pollaküri (% 28.6), kilo alamama (% 25), enüresiz (%23.2), kusma (%21.4), huzursuzluk (%21.4) ve yan ağrısı (%14.2) olarak saptanmıştır (232). Kanellopoulos'un (46) çalışmasında ise çocukluk çağı İYE'de başvuru şikayetleri olarak ateş (%83), beslenme güçlüğü (%28), ishal (%23), büyüme geriliği (%15), kusma (%11) olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızda en sık başvuru yakınmaları karın ağrısı %46.7, suprapubik hassasiyet %43.3, ateş %26,7 ve kusma %26.7 idi. Üst İYE hastalarımızda ateş ve kosto-vertebral açı hassasiyeti gibi şikayetlerin varlığı alt

İYE hastalarına göre anlamlı oranda fazla idi, diğer şikayetler ise İYE tipine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemekte idi.

Gram (-) enterik bakteriler idrar yollarını en yaygın enfekte eden bakterilerdir. İYE olan çocuklarda E.coli %45.7-72.6 olguda en sık etken olarak saptanmaktadır (233) , bunun yanında Klebsiella %17.3, Proteus %10.4, Enterobacter %6.9, Enterococcus %5.8 olguda etken patojen olarak izole edilmiştir (233). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak E coli %63, Enterococcus faecalis %13, Klebsiella pneumoniae %10 ve Proteus %3 olguda etken olarak üretilmiştir. İYE hastalarımızın idrar kültürlerinde üretilen etkenler arasında anlamlı farklılık yoktu, ancak üst İYE’de E coli üretilme oranı alt İYE’ye anlamlı oranda yüksekti (p=0.04).

İYE hastalarının idrar kültürlerinde üretilen E.coli suşlarında ampisiline %50-70, trimetoprim-sülfametaksazole %31-53, siprofloksasine %11-18 ve amikasine %26 oranında direnç saptanmaktadır(47, 234, 235). Bizim çalışmamızda E coli’nin ampisilin direnci %60, amoksisilin-klavunat direnci %53, seftriakson direnci %32, trimetoprim-sulfometoksazol direnci %43, siprofloksasin direnci %25 ve gentamisin direnci %12 olarak saptanmıştır, bu sonucumuz literatürle uyumlu idi.

Ay ve ark.’nın (236) yaptığı bir çalışmada İYE hastalarının idrar kültürlerinde üretilen Proteus suşlarında ampisiline %48, amoksisilin klavunata %30, gentamisine %13, trimetoprim-sulfometaksazole %48 ve imipeneme %4 oranında direnç saptanmıştır, seftriaksona direnç saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda proteus’un ampisilin direnci %33, amoksisilin-klavunat direnci %33 ve trimetoprim-sulfometoksazol direnci %100 olarak saptanmıştır, seftriakson ve imipenem için direnç saptanmamıştır.

Ay ve ark.’nın (236) yaptığı çalışmada İYE hastalarının idrar kültürlerinde üretilen Klebsiella için ampisilin direnci %91, amoksisilin klavunat %64, gentamisin %30, amikasin %20, seftriakson %20, trimetoprim-sulfometaksazol %25 ve imipenem %5 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda Klebsiella pneumonia’nın ampisilin direnci %75, amoksisilin-klavunat direnci %60, trimetoprim-sulfometoksazol direnci %20, seftriakson direnci %75 ve gentamisin direnci %34 olarak saptanmıştır, imipenem için direnç saptanmamıştır.

Çalışmamızda E faecalis'in ampisilin direnci %20 ve siprofloksasin direnci %20 olarak saptanmıştır, linezolid ve vankomisin için direnç saptanmamıştır.

Çocuklarda İYE tekrarlama eğilimindedir ve böbrek yetersizliğine yol açan nedenler arasındaki önemi bilinmektedir. İYE özellikle tekrarlayıcı nitelikte ise, obstrüktif malformasyon ve VUR gibi anatomik bozukluklar ile birlikte ise böbrek yetmezliğine yol açma riski artmaktadır (71). VUR, intrarenal reflü veya piyelotubular geri akım nedeniyle böbrek hasarına neden olmakta ve sonuçta böbrek dokusunda skar gelişimine yol açmaktadır (237). Zamir ve ark (238) çalışmasında İYE'li hastaların renal USG'sinde anomali saptanma ihtimali %14.2 olarak hesaplanmıştır. İYE'li hastalarda yapılan VCUG değerlendirmesinde VUR saptanma oranı %14.9-24.6 olarak saptanmıştır (238, 239). DMSA çekilen İYE'li hastaların %25.5'inde renal parankimal hasar saptanabilmektedir (240). Bizim çalışmamızda hastaların renal USG sonuçlarına bakıldığında %26.6 olguda hidronefroz saptanmıştır. Hastaların VCUG sonuçlarına bakıldığında ise %12.5 olguda vezikoüreteral reflü saptandı. DMSA sonuçlarına bakıldığında ise %20 skar saptanmıştır. Hastalarımızın görüntüleme yöntemlerindeki oranlarındaki değişiklik hasta sayılarının azlığına bağlanmıştır. Görüntülemeye patoloji saptanan hastaların hepsi tekrarlayan İYE tanısıyla takip edilmekte idi.

Akut faz reaktanları, stres veya travmaya karşı vücudun verdiği reaksiyonlardır. Vücut için bu stres kaynaklarından biri de enfeksiyonlardır. Çocukluk çağında WBC, CRP ve ESH artışı gibi basit laboratuvar incelemeleri İYE tanısını koymada yardımcı olabilir (8). Çalışmamızda WBC ve ESH artışı yanında artan mutlak nötrofil sayılarında İYE tanısında kullanılabileceğini saptadık.

İnflamasyonun erken döneminde üretilen pro-inflamatuvar bir sitokin olan IL-6, akut faz reaktanlarını yapması için hepatositleri uyarır (207-211). IL-6, hastalığın ciddiyeti ile çok yükseltmez. Çalışmamızda olduğu gibi üst İYE hastalarında akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenen bir sonuçtur (240). İnflamasyon sırasında yükselen ESH, İYE yanında üst İYE tanısı koymada da sensitivitesi oldukça yüksektir (91, 241). Renal hasarlanma ile ESH yüksekliği arasında da anlamlı bir ilişki vardır (91, 242-244). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak üst İYE tanısı alan hastalarda ESH'nin alt İYE tanısı alanlara göre anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık.



NLR sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilir bir indekstir. Özellikle değişik inflamatuvar, kardiyovasküler ve kanser hastalıklarında kullanılabildiği (148, 149) ve kemik iliğinde nötrofil yapımının artmasına bağlı olarak inflamasyonun şiddetini gösterdiği saptanmıştır (245). Çalışmamızda NLR, İYE tanısı koymada faydalı değildi, ancak alt İYE'ye göre üst İYE hastalarında anlamlı oranda yüksekti.

ilişkilidir (199). Renal tübüler epitel hücrelerinde eksprese edilen NGAL, bu hücrelerin hasarlandığı İYE'de seviyesi artmaktadır (218). Yapılan çalışmalarda WBC, CRP yanında serum IL-6 (246) ve NGAL (247, 248) seviyeleri İYE olan hastalarda yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda İYE olan hastalarda akut faz reaktanlarının artışı yanında serum NGAL seviyelerinin anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık (p=0.03).

Akut faz reaktanları üst ve alt İYE ayırıcı tanısında da kullanılmaktadır. Sistit varlığında inflamasyon sadece mesane mukozasına sınırlı olup, akut faz reaktanlarını

Kemik iliği enflamasyona trombosit yapımını arttırarak cevap verir. Sekonder trombositozis denilen bu durumda periferde genç trombositler salınır ve buna bağlı olarak MPV düzeyinde artış görülür (249-251). Çalışmamızda üst ve alt İYE gruplarında trombosit sayısı ve MPV düzeyinde anlamlı artışlar saptamadık. Yapılan bir çalışmada sistemik inflamatuvar hastalıklarda yüksek MPV değerinin CRP yüksekliği ile korele olduğu gösterilmiştir (153). Ayrıca CRP/MPV değerinin bakteriyel ve viral pnömonilerin ayırt edilmesinde bir parametre olarak kullanılabileceği de gösterilmiştir (154). Çalışmamızda da üst İYE grubunda CRP/MPV oranının literatürle uyumlu olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık.

Renal parenkim inflamasyonunda NGAL seviyesi artar (248), IL-6'nında renal skar ile ilgili olduğu saptanmış (252). Üst İYE hastalarında serum NGAL (248) ve IL-6 (78) seviyelerindeki artış beklenmektedir. Ayrıca deneysel piyelonefrit oluşturulan sıçanlarda NGAL düzeylerinin akut dönemde çok yükseldiği ve 6 hafta sonra skar oluştuğunda bile yüksek kaldığı bildirilmiştir (226). Çalışmamızda, hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde üst İYE tanılı olanlarda IL-6 (p=0.01), NGAL (p=0.05) değerlerindeki anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızda skarlı hasta sayısının az olması nedeniyle skar ile bu sitokinler arasında böyle bir ilişki saptamadık.

Üst İYE'lerde kusmaya sekonder hipovolemi ve renal parankim hasarına bağlı olarak GFR azalmaktadır (253). Alt İYE'ye göre üst İYE hastalarımızdaki GFR azalmasının ( $p=0.03$ ) temel nedeni bunlardır.

Galektinlerin hücre proliferasyonu, hücre adezyonu, kemotaksis ve bakteriyel kolonizasyon yanında patojeni tanıma gibi görevleri vardır (254, 255). Quattroni ve ark yaptığı bir çalışmada; kalp, akciğerler ve meninksler gibi böbreklerde de yoğun bir galektin-3 artışı saptamışlardır (256). Çalışmamızda serum galektin-3 seviyesinin İYE tanısı olanlarda anlamlı oranda yüksek ( $p=0.022$ ) saptamamızın bir nedeni bu olabilir. Bu galektin-3'lerin kaynağının makrofaj veya monosit olduğu tahmin edilmektedir (256). Sano ve ark (257) makrofajlardan salgılanan bu galektinlerin diğer hücrelerin aktivasyonu için gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Galektin-3 nötrofil ve T lenfositlerinin aktivasyonunu sağlayarak doğal ve edinsel immün cevabın düzenlenmesine önemli katkı sağladığı gösterilmiştir (181, 182, 186-190). İYE tanısı olan hastalarımızda WBC, mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit sayılarındaki yükselmelerin nedeni artan serum galektin-3 seviyeleri olabilir.

Serum galektin-3 seviyesi, enfeksiyon(258) ve inflamasyon(259) tablolarında hastalıkların aktivite ve şiddetleriyle de ilişkili bulunmuştur (258). Çalışmamızda da serum galektin-3 seviyesinin alt İYE'ye göre ağır bir tablo olan üst İYE'de anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık ( $p=0.02$ ). Üst İYE'de renal skar olması olmamaya göre daha ağır bir tablodur, bu da serum galektin-3 seviyelerinin de yüksek olmasını gerektirmektedir. Çalışmamızda DMSA'da renal skar olanlarda olmayanlara göre galektin-3 düzeyinin anlamlıya yakın oranda yüksek olduğunu saptadık ( $217.7\pm 30.9$  vs.  $122.9\pm 38.2$  pg/ml,  $p=0.054$ ).

İYE'nin %20-40 oranında tekrarladığı bildirilmektedir (231, 260). Bizim çalışmamızda da rekürren İYE oranı %43.3 bulunmuştur. Rekürren İYE tanısı olanlarda serum galektin-3 seviyesi ilk kez İYE geçirenlere göre yüksekti ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $157.7\pm 59.2$  pg/ml'ye karşılık  $139.8\pm 64.9$  pg/ml,  $p=0.44$ ).

Klebsiella pnömoni, Salmonella, H.pylori, P.aeruginosa, Neisseria gonorrhoeae ve Escherichia coli'den lipopolisakkaridler, galektin-3'ün mikrobiyal ligandları olarak saptanmıştır (261-265). Kısacası çoğu gram (-) bakteride galektin-3'ün bağlandığı hedef ligandın lipopolisakkaridler olduğu gösterilmiştir (255). Gram pozitiflerden mycobacteria'dan fosfatidilinozitol mannosidazın galektin-3'ün bağlandığı hedef ligand olduğu gösterilmiştir (266). Pnömonoklarında galektin-3'ün alveolar epitel hücrelerden salınımını tetiklediği saptanmıştır (187). Bu bulgular gram (+) bakteri enfeksiyonlarında da serum galektin-3 seviyelerinin artabileceğini göstermiştir (187).

İYE tanısı alan tüm hastalar dikkate alındı. İdrar kültüründe candida üreyen bir vaka çıkarıldı, geri kalan vakaların idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar gram (+) ve gram (-) olarak sınıflandırıldı. Buna göre gram (-) üremesi olanlarda galektin-3 seviyesi  $161.5 \pm 61.4$  iken, gram (+) olanlarda bu değer  $99.5 \pm 22.3$  olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlıya yakın oranda fark saptandı ( $p=0.057$ ). Bu sonuç lipopolisakkaridi olan mikroorganizmalarda serum galektin-3 seviyelerinin arttığını göstermektedir.

Alturfan ve ark.(267) galektin-3 değerlerinin CRP ve ESH değerleri ile birlikte yüksek olduğunu buldular. Çalışmamızda yaptığımız analizde ise serum galektin-3 seviyelerinin NGAL ile yüksek şiddette, IL-6, CRP, CRP/MPV ile orta şiddette ve ESH ile de zayıf şiddette korelasyon gösterdiğini saptadık.

Yaptığımız regresyon analizinde üst İYE bulgularından olan ateşin ve kusmanın serum galektin seviyesi üzerinde etkilerinin olduğu, bu etkinin ateş için 7.7 kat ( $p=0.04$ ) ve kusma için 48 kat ( $p=0.02$ ) olduğunu saptadık. Laboratuvar bulgularından CRP'nin %14 oranında ( $p=0.01$ ), ESH'nin %18 oranında ( $p<0.001$ ), IL-6'nin %50 oranında ( $p<0.001$ ) ve NGAL'in %88 oranında ( $p<0.001$ ) oranında serum galektin seviyesinin artışına katkı sağladığını tespit ettik.

Yaptığımız analizde serum galektin-3'ün 94.8 cut-off değerinde anlamlıya yakın oranda İYE tanısını koyabileceğini saptadık (Sensitivite %57, spesifite %59,  $p=0.053$ ). Sadece İYE tanısı alanlar dikkate alındığında serum galektin-3'ün 130 cut-off değerinde üst İYE tanısını koyabileceğini saptadık (Sensitivite %87, spesifite %68,  $p=0.02$ ).

Çalışmamızın tek bir merkezde ve küçük bir populasyonla yapılmış olması en önemli kısıtlılıklarıdır.

Tanı ve prognoz değerlendirmesini kolaylaştıracak biyomarkerların kullanımını pratikte her zaman mümkün olmayabilir, çünkü tanı ve prognoz birkaç farklı parametreye bağlıdır. Ancak çalışmamızda yeni bir biyomarker olarak denediğimiz serum galektin-3'ün hem İYE tanısını koymada ve hem de üst-alt İYE ayırımı için geleneksel serum inflamasyon markerleri ile birlikte kullanılabileceğini düşünüyoruz. Bununla beraber serum galektin-3 seviyesi İYE'de etken mikroorganizmanın grubuna ve renal skarın varlığına karar verilmesine de olanak tanıyabilmektedir. Daha sağlıklı sonuçlar için geniş serili prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.



## 6.SONUÇ

Çalışmamızda denediğimiz serum galektin-3'ün hem İYE tanısını koymada ve hem de üst-alt İYE ayırımında geleneksel inflamasyon markerlarına alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Galektin-3'ün üst İYE bulguları olan ateş ve kusmada daha yüksek saptandığını gözlemledik, ayrıca özellikle üst İYE tanısında geçerliliği kabul edilen CRP, sedimentasyon, IL-6 ve NGAL gibi markerlar ile pozitif korelasyon göstermesi üst İYE tanısında kullanılabileceğine dair düşüncemizi güçlendirmiştir. Serum galektin-3'ün 94.8 pg/ml cut-off değerinde anlamlıya yakın oranda İYE tanısını koyabileceğini ve 130 pg/ml cut-off değerinde ise üst İYE'yi alt İYE'den ayırabileceğini saptadık Serum galektin-3 seviyesinin aynı zamanda İYE'de etken mikroorganizmanın grubuna ve renal skarın varlığına karar verilebilmesine de imkan verecek kadar (istatistiksel olarak anlamlıya yakın oranda) artabilmektedir. Daha sağlıklı sonuçlar için geniş serili çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## 6.KAYNAKLAR

1. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. *Pediatric nephrology*. 2004;5:1007-25.
2. Jantausch B, Kher K. Urinary tract infection. *Clinical paediatric nephrology*, 2nd edn. Informa UK, UK. 2007:553-73.
3. Jones K, Davison A, Cameron J, Grünfeld J, Kerr D, Ritz E, et al. Urinary tract infection in infancy and childhood. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 1998;2:1261-75.
4. Rabinovich G, Castagna L, Landa C, Riera CM, Sotomayor C. Regulated expression of a 16-kd galectin-like protein in activated rat macrophages. *Journal of leukocyte biology*. 1996;59(3):363-70.
5. Cattell WR, KV. J. Host factors in the pathogenesis of urinary tract infection. In: Davison AM CJ, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG (eds), ed. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*,. New York: Oxford University Press; 1998:1231-40.
6. Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. Cameron, Davison, Grunfeld, Kerr, Ritz, eds. *The Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 1998;3:1213-30.
7. Ereğ E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey (Registry 2004). *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*. 2005.
8. Bauer R, Kogan BA. New developments in the diagnosis and management of pediatric UTIs. *Urologic Clinics of North America*. 2008;35(1):47-58.
9. Stunell H, Buckley O, Feeney J, Geoghegan T, Browne R, Torreggiani W. Imaging of acute pyelonephritis in the adult. *European radiology*. 2007;17(7):1820-8.
10. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infections. *Pediatric Nephrology*: Springer; 2009:1297-310.
11. [http://www.millipediatri.org.tr/Uploads/EditorImages/files/Salih\\_Kavukcu.pdf](http://www.millipediatri.org.tr/Uploads/EditorImages/files/Salih_Kavukcu.pdf).
12. Tolckoff-Rubin N, Cotran RS, Rubin RH. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. *Brenner & Rector s-The Kidney*. 2004;11:1449-508.
13. Stull TL, LiPuma JJ. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *The Medical clinics of North America*. 1991;75(2):287-97.
14. Women's NCCf, Health Cs. Urinary tract infection in children. 2007.
15. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(8):1131-7.
16. Linshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney international*. 1996;50(1):312-29.
17. Bratslavsky G, Festel, Paul J, Ahmet R, Barry A. Recurrence risk in infants with urinary tract infections and a negative radiographic evaluation. *The Journal of urology*. 2004;172(4):1610-3.

18. Shaikh N, Hoberman A, Mattoo TK, Kaplan SL, Torchia MM. Urinary tract infections in children: long-term management and prevention. UpToDate. 2014.
19. Santen SA, Altieri MF. Pediatric urinary tract infection. *Emergency medicine clinics of North America*. 2001;19(3):675-90.
20. Ertuğrul T, Tanman B. Solunum Sistemi İnfeksiyonları,. In: Neyzi O, T E, eds. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002:870-916.
21. Coulthard, Marcolm G, Lambert, Heather J, Keir. DMSAs after UTI—scan more children, not less. *Archives of disease in childhood*. 2001;85(4):348-.
22. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S, Association SPN. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics*. 1999;104(2):222-6.
23. Jakobsson B, Jacobson S, Hjälmsås K. Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high-and low-risk children. *Acta paediatrica*. 1999;88(s431):31-9.
24. Rushton HG. Urinary tract infections in children: epidemiology, evaluation, and management. *Pediatric Clinics of North America*. 1997;44(5):1133-69.
25. Falcão MC, Leone CR, D'Andrea RA, Berardi R, Ono NA, Vaz FAC. Urinary tract infection in full-term newborn infants: risk factor analysis. *Revista do Hospital das Clínicas*. 2000;55(1):9-16.
26. Gorelick MH, Shaw KN. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2000;154(4):386-90.
27. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(1):11-7.
28. 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):789-93.
29. Stark H. Urinary tract infections in girls: the cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatric Nephrology*. 1997;11(2):174-7.
30. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Urinary Tract Infection. *Nelson textbook of pediatrics: Elsevier Health Sciences*; 2016:2556-62.
31. McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones P. Urinary tract infection in children. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6440):299-303.
32. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric (3. Baskı) Nobel Tıp Kitabevi*. İstanbul. 2002;18:1203-8.
33. Milliken J, Gordon A, Cathy M, Mullins R. Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Critical care medicine*. 1988;16(3):233-7.
34. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. *American journal of infection control*. 2001;29(3):152-7.
35. Davies HD, Jones EF, Sheng RY, Leslie B, Matlow AGG, Gold R. Nosocomial urinary tract infections at a pediatric hospital. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(5):349-53.

36. Freedman AL, Project UDiA. Urologic diseases in North America Project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *The Journal of urology*. 2005;173(3):949-54.
37. Gökçe İ, Alpay H, Bıyıklı N, Özdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(9):1327-8.
38. Sastre JBL, Aparicio AR, Cotallo GDC, Colomer BF, Hernández MC, de Hospitales Castrillo G. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(10):1735-41.
39. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):417-22.
40. Friedman S, Reif S, Assia A, Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-E coli urinary tract infections. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(10):845-6.
41. C B. Çocukluk Çağı idrar Yolu Enfeksiyonları ve Yaklaşım Prensipleri.
42. Hellerstein S. Urinary tract infections in children: Pathophysiology, risk factors, and management. *Infections in medicine*. 2002;19(12):554-60.
43. Güler T, Yağcı N. Urinary incontinence in women and physical therapy.
44. Simon DM, Koenig G, Trenholme GM. Differences in release of tumor necrosis factor from THP-1 cells stimulated by filtrates of antibiotic-killed *Escherichia coli*. *Journal of Infectious Diseases*. 1991;164(4):800-2.
45. Winberg J, Andersen H, Bergström T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica*. 1974;63(S252):1-20.
46. Feld L, Malek R, Ornt D, Geenfield S. Consequences of urinary tract infections in childhood. In; Gonick H. *Current Nephrology*;2:76-85.
47. Hansen MH, Wang B-Y, Afzal N, Boineau FG, Lewy JE, Shortliffe LM. Effect of urinary tract infection on ureteropelvic junction obstruction in a rat model. *Urology*. 2003;61(4):858-63.
48. Yalçınkaya F, Fatoş. Çocukluk Çağında İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Veziköüreteral Reflü. *Türkiye Klinikleri Journal of Paediatric Sciences*. 2008;4(1):42-8.
49. Ismaili K, Avni FE, Piepsz A, Collier F, Schulman C, Hall M. Vesicoureteric reflux in children. *EAU-EBU update series*. 2006;4(4):129-40.
50. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(4):302-8.
51. Wiswell TE. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics*. 2000;105(4):860-2.
52. Neonatal circumcision revisited. *Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society*. *CMAJ*. 1996;154(6):769-80.
53. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Textbook of Pediatrics*, 16th. America: WB Saunders Company. 2000:23-61.
54. Lyon R, Marshall S, Tanagho E. The ureteral orifice: its configuration and competency. *The Journal of urology*. 1969;102(4):504.
55. Committee IRS. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics*. 1981;67(3):392-400.



56. Hamburger EK. Urinary tract infections in infants and children: Guidelines for averting permanent damage. *Postgraduate medicine*. 1986;80(6):235-41.
57. O'brien W, Gibbons M. Pediatric urinary tract infections. *American family physician*. 1988;38(1):101-12.
58. Smellie J, Poulton A, Prescod N. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *Bmj*. 1994;308(6938):1193-6.
59. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *The Journal of urology*. 1989;142(2 Pt 2):494-8; discussion 501.
60. Kraus SJ. Genitourinary imaging in children. *Pediatric Clinics of North America*. 2001;48(6):1381-424.
61. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *European urology*. 2012;62(3):534-42.
62. Chowdhury P, Sacks SH, Sheerin NS. Minireview: functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney international*. 2004;66(4):1334-44.
63. Sakarya S, Ertem GT, Oncu S, Kocak I, Erol N, Oncu S. Escherichia coli bind to urinary bladder epithelium through nonspecific sialic acid mediated adherence. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2003;39(1):45-50.
64. Christiensen AM, Shaw K. Urinary tract infection in childhood. In: Kaplan BS, (eds) MK, eds. *Pediatric Nephrology and Urology*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2004:317-25.
65. Bagshaw SM, Laupland KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Current opinion in infectious diseases*. 2006;19(1):67-71.
66. Mak RH, Kuo H-J. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Current opinion in pediatrics*. 2006;18(2):148-52.
67. Kuroda M, Yamashita A, Hirakawa H, Kumano M, Morikawa K, Higashide M, et al. Whole genome sequence of *Staphylococcus saprophyticus* reveals the pathogenesis of uncomplicated urinary tract infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(37):13272-7.
68. Massad G, Bahrani FK, Mobley H. *Proteus mirabilis* fimbriae: identification, isolation, and characterization of a new ambient-temperature fimbria. *Infection and immunity*. 1994;62(5):1989-94.
69. Tarkkanen A, Allen BL, Williams P, Kauppi M, Haahtela K, Siitonen A, et al. Fimbriation, capsulation, and iron-scavenging systems of *Klebsiella* strains associated with human urinary tract infection. *Infection and immunity*. 1992;60(3):1187-92.
70. Cendron M. Erratum to "Reflux nephropathy"[*J Pediatr Urol* 4 (6)(2008) 414-421]. *Journal of Pediatric Urology*. 2009;5(1):75.
71. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatric nephrology*. 2005;20(8):1043-53.
72. Bäckhed F, Alsén B, Roche N, Ångström J, von Euler A, Breimer ME, et al. Identification of target tissue glycosphingolipid receptors for uropathogenic, F1C-fimbriated *Escherichia coli* and its role in mucosal inflammation. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(20):18198-205.

73. De Man P, Van Kooten C, Aarden L, Engberg I, Linder H, Eden CS. Interleukin-6 induced at mucosal surfaces by gram-negative bacterial infection. *Infection and immunity*. 1997;57(11):3383-8.
74. Traylor LA, Mayeux PR. Nitric oxide generation mediates lipid A-induced oxidant injury in renal proximal tubules. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1997;338(2):129-35.
75. Krugman S, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. *Krugman's infectious diseases of children*: Mosby Inc; 2003.
76. Roberts J. Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey: a review. *The Journal of urology*. 1992;148(5 Pt 2):1721-5.
77. Ko Y-C, Mukaida N, Ishiyama S, Tokue A, Kawai T, Matsushima K, et al. Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infection and immunity*. 1993;61(4):1307-14.
78. Benson M, Jodal U, Agace W, Hellström M, Mårild S, Rosberg S, et al. Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *Journal of Infectious Diseases*. 1996;174(5):10804.
79. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(6):785-92.
80. Krzemiń G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Karpińska M, Sieniawska M, et al. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. *Medical Science Monitor*. 2004;10(11):CR593-CR7.
81. Bhatia B, Basu S. Newer diagnostic tests for bacterial diseases. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2007;74(7):673-7.
82. Mir S, Dönmez O, Kabasakal C, Sönmez F, Cura A. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında ilk tedavi seçeneği ne olmalıdır. *Türk Nefrol Diyal Transplant Derg*. 1997;2(3-4):149-53.
83. Ransley P, Risdon R. Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urological Research*. 1975;3(3):105-9.
84. Hill J, Kalkanci O, McMurry JL, Koser H. Hydrodynamic surface interactions enable *Escherichia coli* to seek efficient routes to swim upstream. *Physical review letters*. 2007;98(6):068101.
85. Kincaid-Smith P. Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney international. Supplement*. 1975;4:S81.
86. Kincaid-Smith PS. 10. Diffuse Parenchymal Lesions in Reflux Nephropathy and the Possibility of Making a Renal Biopsy Diagnosis in Reflux Nephropathy. *Reflux Nephropathy Update: 1983*: Karger Publishers; 1984:111-5.
87. Pediatrics AAo. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 1999;103(4):843-52.
88. Hellerstein S, Duggan E, Welchert E, Mansour F. Serum C-reactive protein and the site of urinary tract infections. *The Journal of pediatrics*. 1982;100(1):21-5.

89. Kamińska A, Jung A, Olszewski S, Muszyńska J, Dadas E. [Beta-2 microglobulinuria in children with vesico-ureteral reflux and recurrent urinary tract infections]. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2000;8(46):240-1.
90. Biggi A, Dardanelli L, Pomero G, Cussino P, Noello C, Sernia O, et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatric Nephrology*. 2001;16(9):733-8.
91. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(7):1002-6.
92. Hansson S, ULF. J. Urinary tract infection. In: Barratt TM, Avner ED, (eds). HW, eds. *Pediatric nephrology*, 4th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore; 1999:835-50.
93. Fennell RS, Wilson SG, Garin EH, Pryor ND, Sorgen CD, Walker RD, et al. Bacteriuria in Families of Girls with Recurrent Bacteriuria A Survey of 112 Family Members Showed Similar Infections in 14 Per Cent of the Female Siblings. *Clinical pediatrics*. 1977;16(12):1132-5.
94. Mims CA, Playfair J, Roitt IM, Wakelin D, R. W. *Medical mikrobiology*,. In: .st, ed. London: Mosby Co.; 1993:23-4.
95. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *The American journal of medicine*. 2002;113(1):5-13.
96. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. *Clinical paediatric nephrology*. 2003;3:197-225.
97. Schlager TA, Dunn ML, Dudley SM, Lohr JA. Bacterial contamination rate of urine collected in a urine bag from healthy non-toilet-trained male infants. *The Journal of pediatrics*. 1990;116(5):738-9.
98. Türkmen M, Özkan P, Aydoğdu SA, Tosun A, Semerci N, Sönmez F, et al. Yenidoğanlarda torba ve suprapubik aspirasyon yöntemi ile alınan idrar kültürü sonuçlarının karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:193-8.
99. Dursun B, G. S. idrar sedimentinin hazırlanması ve analizi. . Ankara: Palme Yayıncılık; 2003:13-28.
100. Davis I, Avner E. Clinical evaluation of the child with hematuria. *Nelson textbook of Pediatrics*, 18th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2007:2168-88.
101. Schumann GB, SC S. Examination of urine In: JB H, ed. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory methods*. 18 ed. New York: Saunders Company; 1991:387-443.
102. E L, DJ N. Kidney function tests. In: Burtis CA, Ashwood ER, DE B, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4 ed. USA: USA: Elsevier Saunders; 2006:808-12.
103. İ M. İdrar analizleri. In: İ M, ed. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. 2 ed. Konya; 2002:175-227.
104. Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004:557-73.

105. Waisman Y, Zerem E, Amir L, Mimouni M. The validity of the uriscreen test for early detection of urinary tract infection in children. *Pediatrics*. 1999;104(4):e41-e.
106. Devillé WL, Yzermans JC, Van Duijn NP, Bezemer PD, Van Der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC urology*. 2004;4(1):1.
107. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC pediatrics*. 2005;5(1):1.
108. Dieter RS. Sterile pyuria: a differential diagnosis. *Comprehensive therapy*. 2000;26(3):150-2.
109. Lunawat R, Khasriya R, Falzon M, Balachandran L, Malone-Lee J. Spun urinary sediments and giemsa stain reveal a chronic inflammatory infiltrate in patients with symptoms of OAB. *Neurourology and Urodynamics*. 2009;28(7):776-7.
110. Sandoz PF, Biemann D, Mihatsch M, Thiel G. Value of urinary sediment in the diagnosis of interstitial rejection in renal transplants1. *Transplantation*. 1986;41(3):343-8.
111. Simpson MA, Madras PN, Cornaby AJ, Etienne T, Dempsey RA, Clowes GH, et al. Sequential determinations of urinary cytology and plasma and urinary lymphokines in the management of renal allograft recipients. *Transplantation*. 1989;47(2):218-22.
112. Baumer J, Jones R. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Archives of disease in childhood-Education & practice edition*. 2007;92(6):189-92.
113. Arslan S, Caksen H, Rastgeldi L, Uner A, Oner AF, Odabaş D. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in childhood. *The Yale journal of biology and medicine*. 2002;75(2):73.
114. Beveridge TJ. Use of the Gram stain in microbiology. *Biotechnic & Histochemistry*. 2001;76(3):111-8.
115. Wiwanitkit V, Udomsantisuk N, Boonchalermvichian C. Diagnostic value and cost utility analysis for urine Gram stain and urine microscopic examination as screening tests for urinary tract infection. *Urological research*. 2005;33(3):220-2.
116. Matthews KE, Mines RD, Pakula LC. initial Urinary Tract infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics*. 1999;103(4):843-52.
117. Ellison MJ, Jewkes F, Jones KV. Urinary tract infection, vesicoureteric reflux and pyelonephritis. *Pediatric Nephrology: Karger Publishers*; 1994:165-77.
118. D. ÇA. Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarına yol açan etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması (tez). İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2008.
119. Dunnick R, Sandler C, Newhouse J, Amis Jr E. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis. *Text book of urology*. 2001:178-94.
120. Çocukluk Çağı idrar Yolu Enfeksiyonlarında Ultrasonografinin Rolü. 23. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, poster no: 81; 2006.

121. SB L. Medical versus surgical-treatment of primary vesicoureteral reflux-a prospective international reflux study in children. *Journal Of Urology*. 1981;125(3):277-83.
122. Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. 2004.
123. Yüksel S, Yüksel G, Çakar N. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2002;11(1):41-9.
124. Shortliffe L. Urinary tract infections in infants and children. et al, editors. *Campbell's urology*. 8th edition. Philadelphia7 WB Saunders. 2002:1846-84.
125. Tamgaç F, T. E. Klinik Uygulamada Nükleer Tıp. İstanbul: Ünal Ofset; 2001:120-40.
126. Bacius V, K. V-J. Urinary tract infection. *European Society for Pediatric Nephrology Handbook*. In: P. C, ed. *European Society for Pediatric Nephrology Handbook*. Lyon: Medcom; 2002:153-57.
127. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatric Clinics of North America*. 2006;53(3):379-400.
128. Committee MRCB. Recommended terminology of urinary tract infection. *Br Med J*. 1979;2(717):9.
129. Noyan Aytül. Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Tanı, Tedavi ve Görüntüleme Yöntemleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics Special Topics*. 2004;2(2):138-44.
130. Erdoğan Özlem, Ayşe ÖNER. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonları. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2002;11(4):221-35.
131. Bloomfield P, Hodson E, Craig J. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *The Cochrane Library*. 2005.
132. Elder JS. Urologic disorders in infants and children. Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 2004:1808-10.
133. Barratt T, Duffy P. Nephrocalcinosis and urolithiasis. *Pediatric nephrology*, 4th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore. 1999:933-45.
134. Wise G, Kozinn P, Goldberg P. Amphotericin B as a urologic irrigant in the management of noninvasive candiduria. *The Journal of urology*. 1982;128(1):82-4.
135. Williams G, Lee A, Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(6):868-74.
136. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*. 1997;100(2):228-32.
137. Lieberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(12):1143-51.
138. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Urinary Tract Infections, Vesicoureteral Reflux. In: Behrman, Kliegman R, H. J, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed; 2016:2562-6.
139. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *The Lancet*. 1997;349(9044):17-9.

140. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. Renal failure. 1994;16(1):27-35.
141. Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. The Lancet. 1994;343(8901):831-6.
142. Kierszenbaum AL. Histoloji ve hücre biyolojisi. Patolojiye giriş, Palme Yayıncılık; 2006:1012.
143. Kılıçturgay K. Enflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. İmmunoloji, Nobel Kitabevi Yayınları. 2003:221-5.
144. Cicala C, Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. Life sciences. 1998;62(20):1817-24.
145. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis The clot thickens. Circulation. 2001;103(13):1718-20.
146. Miossec P, Granet C, Chevrel G. Effect of the combination of the proinflammatory cytokines IL-1, tumor necrosis factor- $\alpha$  and IL-17. Arthritis research & therapy. 2003;5:1-
147. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Archives of pathology & laboratory medicine. 2009;133(4):628-32.
148. Pichler M, Hutterer G, Stoeckigt C, Chromecki T, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. British journal of cancer. 2013;108(4):901-7.
149. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2014;23(7):1204-12.
150. Morowitz Da, Allen Lw, Kirsner Jb. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. Annals of internal medicine. 1968;68(5):1013-21.
151. Bath P, Butterworth R. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 1996;7(2):157-61.
152. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. International journal of laboratory hematology. 2009;31(3):277-97.
153. Canpolat F, Akpınar H, Eskiöğlü F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. Clinical rheumatology. 2010;29(3):325-8.
154. Bekdas M, Göksügür SB, Sarac EG, Erkocoglu M, Demircioglu F. Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children. Saudi medical journal. 2014;35(5):442-7.
155. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology. 2006;97(7):993-6.
156. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes

- in patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*. 2008;102(6):653-7.
157. Han SY, Lee IR, Park SJ, Kim JH, Shin JI. Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection. *Korean journal of pediatrics*. 2016;59(3):139-44.
  158. Garrod D. Cell to cell and cell to matrix adhesion. *BMJ: British Medical Journal*. 1993;306(6879):703.
  159. Chapman P, Haskard D. Leukocyte adhesion molecules. *British medical bulletin*. 1995;51(2):296-311.
  160. Etzioni A. Adhesion molecules in host defense. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1994;1(1):1.
  161. Inohara H, Akahani S, Kothe K, Raz A. Interactions between galectin-3 and Mac-2-binding protein mediate cell-cell adhesion. *Cancer research*. 1996;56(19):4530-4.
  162. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2002;1572(2):209-31.
  163. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu F-T, et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends in immunology*. 2002;23(6):313-20.
  164. Moutsatsos IK, Wade M, Schindler M, Wang JL. Endogenous lectins from cultured cells: nuclear localization of carbohydrate-binding protein 35 in proliferating 3T3 fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987;84(18):6452-6.
  165. Ahmed H, Du S-J, O'Leary N, Vasta GR. Biochemical and molecular characterization of galectins from zebrafish (*Danio rerio*): notochord-specific expression of a prototype galectin during early embryogenesis. *Glycobiology*. 2004;14(3):219-32.
  166. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *The American journal of pathology*. 2008;172(2):288-98.
  167. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(13):5060-5.
  168. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis & Rheumatism*. 1992;35(6):630-40.
  169. Colnot C, Ripoché MA, Milon G, Montagutelli X, Crocker PR, Poirier F. Maintenance of granulocyte numbers during acute peritonitis is defective in galectin-3-null mutant mice. *Immunology*. 1998;94(3):290-6.
  170. Baum LG, Pang M, Perillo NL, Wu T, Delegeane A, Uittenbogaart CH, et al. Human thymic epithelial cells express an endogenous lectin, galectin-1, which binds to core 2 O-glycans on thymocytes and T lymphoblastoid cells. *The Journal of experimental medicine*. 1995;181(3):877-87.
  171. Villa-Verde DMS, Silva-Monteiro E, Jasiulionis MG, Farias-de-Oliveira DA, Brentani RR, Savino W, et al. Galectin-3 modulates carbohydrate-dependent

- thymocyte interactions with the thymic microenvironment. *European journal of immunology*. 2002;32(5):1434-44.
172. Blaser C, Kaufmann M, Muller C, Zimmermann C, Wells V, Mallucci L, et al. -Galactoside-binding protein secreted by activated T cells inhibits antigen-induced proliferation of T cells. *European journal of immunology*. 1998;28(8):2311-9.
  173. Joo H-G, Goedegebuure PS, Sadanaga N, Nagoshi M, Von Bernstorff W, Eberlein TJ. Expression and function of galectin-3, a  $\beta$ -galactoside-binding protein in activated T lymphocytes. *Journal of Leukocyte Biology*. 2001;69(4):555-64.
  174. Acosta-Rodríguez EV, Montes CL, Motrán CC, Zuniga EI, Liu F-T, Rabinovich GA, et al. Galectin-3 mediates IL-4-induced survival and differentiation of B cells: functional cross-talk and implications during *Trypanosoma cruzi* infection. *The Journal of Immunology*. 2004;172(1):493-502.
  175. Zuñiga E, Rabinovich GA, Iglesias MM, Gruppi A. Regulated expression of galectin-1 during B-cell activation and implications for T-cell apoptosis. *Journal of leukocyte biology*. 2001;70(1):73-9.
  176. Liu F-T, Hsu DK, Zuberi RI, Kuwabara I, Chi EY, Henderson Jr WR. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *The American journal of pathology*. 1995;147(4):1016.
  177. Sato S, Burdett I, Hughes RC. Secretion of the baby hamster kidney 30-kDa galactose-binding lectin from polarized and nonpolarized cells: a pathway independent of the endoplasmic reticulum-Golgi complex. *Experimental cell research*. 1993;207(1):8-18.
  178. Sato S, Hughes RC. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(6):4424-30.
  179. Kuwabara I, Liu F-T. Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *The Journal of Immunology*. 1996;156(10):3939-44.
  180. Sato S, Hughes RC. Binding specificity of a baby hamster kidney lectin for H type I and II chains, polylactosamine glycans, and appropriately glycosylated forms of laminin and fibronectin. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(10):6983-90.
  181. Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *The American journal of pathology*. 2000;156(3):899-909.
  182. Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *The Journal of Immunology*. 2000;165(4):2156-64.
  183. Dietz AB, Bulur PA, Knutson GJ, Matasić R, Vuk-Pavlović S. Maturation of human monocyte-derived dendritic cells studied by microarray hybridization. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;275(3):731-8.
  184. Wang L, Friess H, Zhu Z, Frigeri L, Zimmermann A, Korc M, et al. Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Laboratory investigation*. 2000;80(8):1233-41.



185. Ho M-K, Springer T. Mac-2, a novel 32,000 Mr mouse macrophage subpopulation-specific antigen defined by monoclonal antibodies. *The Journal of Immunology*. 1982;128(3):1221-8.
186. Fernández GC, Ilarregui JM, Rubel CJ, Toscano MA, Gómez SA, Bompadre MB, et al. Galectin-3 and soluble fibrinogen act in concert to modulate neutrophil activation and survival: involvement of alternative MAPK pathways. *Glycobiology*. 2005;15(5):519-27.
187. Sato S, Ouellet N, Pelletier I, Simard M, Rancourt A, Bergeron MG. Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *The Journal of Immunology*. 2002;168(4):1813-22.
188. Karlsson A, Follin P, Leffler H, Dahlgren C. Galectin-3 activates the NADPH-oxidase in exudated but not peripheral blood neutrophils. *Blood*. 1998;91(9):3430-8.
189. Demetriou M, Granovsky M, Quaggin S, Dennis JW. Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. *Nature*. 2001;409(6821):733-9.
190. Jeng KCG, Frigeri LG, Liu F-T. An endogenous lectin, galectin-3 (εBP/Mac-2), potentiates IL-1 production by human monocytes. *Immunology letters*. 1994;42(3):113-6.
191. Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML, et al. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *International journal of cancer*. 2000;85(4):545-54.
192. Yang R-Y, Hsu DK, Liu F-T. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(13):6737-42.
193. Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim H-RC, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer research*. 1997;57(23):5272-6.
194. Kasper M, Hughes R, Colin. Immunocytochemical evidence for a modulation of galectin 3 (Mac-2), a carbohydrate binding protein, in pulmonary fibrosis. *The Journal of pathology*. 1996;179(3):309-16.
195. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(4):2247-50.
196. Hsu DK, Dowling CA, Jeng KCG, Chen JT, Yang RY, Liu FT. Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *International journal of cancer*. 1999;81(4):519-26.
197. Harjacek M, Diaz-Cano S, De Miguel M, Wolfe H, Maldonado CA, Rabinovich GA. Expression of galectins-1 and-3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(8):1914-22.
198. Kasper M, Hughes R. Immunocytochemical evidence for a modulation of galectin 3 (Mac-2), a carbohydrate binding protein, in pulmonary fibrosis. *The Journal of pathology*. 1996;179(3):309-16.
199. Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Berger D, Vasilescu C, Schafheutle S, Goeltenboth B, et al. Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery. *The American journal of surgery*. 2001;181(1):36-43.

200. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Annals of surgery*. 1992;215(4):356.
201. Gaïni S, Koldkjær OG, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Critical care*. 2006;10(2):1.
202. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma R, Nuijens JH, Van Schijndel RS, Eerenberg-Belmer A, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis [see comments]. *Blood*. 1989;74(5):1704-10.
203. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F (ab')<sub>2</sub> fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Critical care medicine*. 2004;32(11):2173-82.
204. Patel R, Deen K, Youngs D, Warwick J, Keighley M. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *British journal of surgery*. 1994;81(9):1306-8.
205. May L, Neta R, Moldawer L, Kenney J, Patel K, Sehgal P. Antibodies chaperone circulating IL-6. Paradoxical effects of anti-IL-6" neutralizing" antibodies in vivo. *The Journal of Immunology*. 1993;151(6):3225-36.
206. Shin H-S, Xu F, Bagchi A, Herrup E, Prakash A, Valentine C, et al. Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. *The Journal of Immunology*. 2011;186(2):1119-30.
207. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clinics in perinatology*. 2010;37(2):421-38.
208. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Current opinion in infectious diseases*. 2008;21(3):223-7.
209. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology*. 2008;40(2):141-8.
210. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Current opinion in pediatrics*. 2006;18(2):125-31.
211. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clinics in perinatology*. 2010;37(3):599-610.
212. Procianoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *Jornal de pediatria*. 2004;80(5):407-10.
213. Schultz C, Temming P, Bucskey P, Göpel W, Strunk T, Härtel C. Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clinical & Experimental Immunology*. 2004;135(1):130-6.
214. Verboon-Maciolek MA, Thijsen SF, Hemels MA, Menses M, van Loon AM, Krediet TG, et al. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatric research*. 2006;59(3):457-61.
215. Presterl E, Lassnigg A, Mueller-Uri P, El-Menyawi I, Graninger W. Cytokines in sepsis due to *Candida albicans* and in bacterial sepsis. *European cytokine network*. 1999;10(3):423-30.
216. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical care*. 2007;11(2):1.

217. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. A combined score of pro-and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*. 2012;57(3):332-6.
218. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45(1):17-23.
219. Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*. 2010;15(4):419-28.
220. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney international*. 2007;71(10):967-70.
221. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004;432(7019):917-21.
222. Krane A. Mike's hike for the blind. *American rehabilitation*. 2010;1(2):24-5.
223. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2534-43.
224. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney international*. 2003;63(5):1714-24.
225. Rushton H. Vesicoureteral reflux and scarring. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2004:1027-48.
226. Chromek M, Tullus K, Hertting O, Jaremko G, Khalil A, Li Y-H, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in acute pyelonephritis and renal scarring. *Pediatric research*. 2003;53(4):698-705.
227. Chen L, Baker MD. Racial and ethnic differences in the rates of urinary tract infections in febrile infants in the emergency department. *Pediatric emergency care*. 2006;22(7):485-7.
228. Cameron JS, Moro F, McBride M, Simmonds H. *Oxford textbook of clinical nephrology: ERA-EDTA*; 1998.
229. Reddy P, Redman J. The management of childhood urinary tract infections. *The Journal Of The Arkansas Medical Society*. 2002;99(5):156-8.
230. Balci E, Küçük E, İskender G, Gülgün M, Kiliç B, Çetinkara K. Kayseri ili Melikgazi ilçesinde 2006 yılında meydana gelen bebek ölümleri. *Fırat Üniv Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2008;22:393-6.
231. Urinary tract infection in Turkish children. Registry of the Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey,; 2005-2006.
232. Hülya Poyraz. İdrar yolu enfeksiyonu ve vezikoureteral reflü olan çocuklarda hs-crp, serum, idrar fibronektin ve idrar beta-2 mikroglobulin düzeyleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
233. Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, Yorgancıgil B, Yaylı G. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;13(2).
234. Tolun V, Akbulut D, Çatal Ç, Turan N, Anđ-Küçüker M, Anđ Ö. Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etkeni gram negatif

- çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2002;32(1-2):69-74.
235. Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Ari Fb, Bulut E. Yatan ve ayakta hastalardan izole edilen üriner sistem enfeksiyonu etken gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg.* 2004;18(3):137-40.
236. Ay S, İşeri LA, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi.* 2003;10(2).
237. Rushton H. Vesicoureteral reflux and scarring. *Pediatric Nephrology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2004;1027:1048.
238. Zamir G, Sakran W, Horowitz Y, Koren A, Miron D. Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? *Archives of disease in childhood.* 2004;89(5):466-8.
239. Yen C, Chen D. Urinary tract infection in children. *Journal of microbiology, immunology, and infection= Wei mian yu gan ran za zhi.* 1999;32(3):199-205.
240. Bayhan Gi, Erdoğan Ö. İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçiren 472 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2010;4(4).
241. Mohkam M, Maham S, Rahmani A, Naghi I, Otokesh B, Raiati H, et al. Technetium Tc 99m dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy in children with acute pyelonephritis: correlation with other imaging tests. *Iranian journal of kidney diseases.* 2010;4(4):297.
242. Andersson L, Preda I, Hahn-Zoric M, Hanson LÅ, Jodal U, Sixt R, et al. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatric Nephrology.* 2009;24(8):1533-8.
243. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Vidal E, Contardo M, Valent F, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics.* 2009;124(1):23-9.
244. Yüksel S, Çakar N. Risk factors of renal damage in children with acute pyelonephritis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2007.
245. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler H-G, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999;159(3):857-63.
246. Masajtis-Zagajewska A, Kurnatowska I, Wajdlich M, Nowicki M. Utility of copeptin and standard inflammatory markers in the diagnostics of upper and lower urinary tract infections. *BMC urology.* 2015;15(1):1.
247. Yılmaz A, Sevetoglu 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;24(12):2387-92.
248. Rafiei A, Mohammadjafari H. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) might be an independent marker for anticipating scar formation in children with acute pyelonephritis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2016;45:337.
249. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri L, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva anesthesiologica.* 2006;72(9):749-56.

250. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):291-4.
251. Yüksel O, Helvacı K, Başar Ö, Köklü S, Caner S, Helvacı N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*. 2009.
252. Gokce I, Alpay H, Biyikli N, Unluguzel G, Dede F, Topuzoglu A. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(5):905-12.
253. Eriksson P, Denneberg T, Granerus G, Lindström F. Glomerular filtration rate in primary Sjögren's syndrome with renal disease. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1996;30(2):121-7.
254. Sato S, St-Pierre C, Bhaumik P, Nieminen J. Galectins in innate immunity: dual functions of host soluble  $\beta$ -galactoside-binding lectins as damage-associated molecular patterns (DAMPs) and as receptors for pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). *Immunological reviews*. 2009;230(1):172-87.
255. Vasta GR. Roles of galectins in infection. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7(6):424-38.
256. Quattroni P, Li Y, Lucchesi D, Lucas S, Hood DW, Herrmann M, et al. Galectin-3 binds *Neisseria meningitidis* and increases interaction with phagocytic cells. *Cellular microbiology*. 2012;14(11):1657-75.
257. Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(3):389-97.
258. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *The Lancet*. 2007;369(9580):2196-210.
259. Akbaş f, Işık A. Sklerodermada galektin-3 düzeyi. T.C. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,; 2010.
260. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *Jama*. 2007;298(2):179-86.
261. Fowler M, Thomas RJ, Atherton J, Roberts IS, High NJ. Galectin-3 binds to *Helicobacter pylori* O-antigen: it is upregulated and rapidly secreted by gastric epithelial cells in response to *H. pylori* adhesion. *Cellular microbiology*. 2006;8(1):44-54.
262. Gupta SK, Masinick S, Garrett M, Hazlett LD. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide binds galectin-3 and other human corneal epithelial proteins. *Infection and immunity*. 1997;65(7):2747-53.
263. John CM, Jarvis GA, Swanson KV, Leffler H, Cooper MD, Huflejt ME, et al. Galectin-3 binds lactosaminylated lipooligosaccharides from *Neisseria gonorrhoeae* and is selectively expressed by mucosal epithelial cells that are infected. *Cellular microbiology*. 2002;4(10):649-62.
264. Mey A, Leffler H, Hmama Z, Normier G, Revillard J-P. The animal lectin galectin-3 interacts with bacterial lipopolysaccharides via two independent sites. *The Journal of Immunology*. 1996;156(4):1572-7.

265. Stowell SR, Arthur CM, Dias-Baruffi M, Rodrigues LC, Gourdine J-P, Heimburg-Molinaro J, et al. Innate immune lectins kill bacteria expressing blood group antigen. *Nature medicine*. 2010;16(3):295-301.
266. Beatty WL, Rhoades ER, Hsu DK, Liu FT, Russell DG. Association of a macrophage galactoside-binding protein with Mycobacterium-containing phagosomes. *Cellular microbiology*. 2002;4(3):167-76.
267. Alturfan A, Emekli N. Primer osteoartritli hastalarda sinovyal sıvı ve plazmanın koagülasyon, fibrinolitik sistem ve galektin-3 yönünden incelenmesi. T.C. Marmara üniversitesi sağlık bilimler enstitüsü.



## 8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.5.2.1: Üriner Sistem Enfeksiyonunda Semptom Ve Bulgular.....	25
Tablo 2.1.6.4.1: İdrarın Elde Ediliş Yöntemine Göre Anlamlı Bakteriüri Kriterleri....	35
Tablo 2.1.7.1.1: Parenteral Yoldan Kullanılabilecek Antibiyotikler .....	42
Tablo 2.1.7.1.2:Oral Kullanılan Antibiyotikler .....	44
Tablo 2.1.7.3.1: Profilakside En Sık Kullanılan Antibiyotikler Ve Dozları.....	47
Tablo 2.1.10.2.1: Pyelonefritik Renal Skar Gelişiminde Risk Faktörleri .....	51
Tablo 4.1.1: Çalışmaya Alınan Bireylerin Cinsiyete Göre Dağılımı .....	64
Tablo 4.1.2: Hasta Ve Kontrol Gruplarında Yer Alan Bireylerin Yaşları .....	65
Tablo 4.1.3: Hasta Grubunun Özellikleri .....	66
Tablo 4.1.4: Hasta Grubunun Radyolojik Özellikleri .....	67
Tablo 4.1.5: İdrar Kültürlerinde Üreyen E. Coli'lerin Antibiyogramları.....	69
Tablo 4.1.6: İdrar Kültürlerinde Üreyen Proteus Vulgaris'lerin Antibiyogramları...	70
Tablo 4.1.7: İdrar Kültürlerinde Üreyen Ent. Faecalis'lerin Antibiyogramları.....	70
Tablo 4.1.8:İdrar Kültürlerinde Üreyen Klebsiella'ların Antibiyogramları.....	71
Tablo 4.1.9: Hasta Ve Kontrol Gruplarının Laboratuar Tetkikleri .....	73
Tablo 4.1.10 : Alt İye Ve Üst İye Tanılı Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	75
Tablo 4.1.11: Alt İye Ve Üst İye Tanılı Olguların Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	76
Tablo 4.1.12: Galektin-3 Seviyesini Etkileyen Faktörlerin Liner Regresyon Analizi .....	77
Tablo 4.1.13:Serum Galektin-3 Pozitifliğini Etkileyen Lojistik Regresyon Analizi .....	78
Tablo 4.1.14:Serum Galektin-3 Seviyelerinin Rekürren İye Olan İlişkisi .....	79

## 9. ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 2.1.4.1.8.1: Vur'un Derecelendirilmesi .....	13
Şekil 2.1.4.4.1: Üropatojenik E.Coli'nin P Fimriyaları İle P Kan Grubu Antijeni Arasındaki İlişki.....	17
Şekil 2.1.4.4.2: Proteus Mirabilis'in BÖbrek Epiteliyum Hücresine Tutunması.....	18
Şekil 2.1.4.4.3: Enfeksiyona Bağlı Renal Hasar Mekanizmaları .....	19
Şekil 2.1.4.6.1: Piyelonefritik Skar Patogenezi .....	22
Şekil 2.1.2.2.2.1.1: Galektin-3'ün İmmün Sistem Hücrelerine Olan Etkileri.....	57
Şekil 2.1.2.3.1: Ngalve Komplekslerinin Çeşitli Fonksyonları.....	60
Şekil 2.2.1.1.1: Akut BÖbrek Hasarında Biyobelirteçlerin Pik Zamanları.....	61
Grafi 4.1.1: Hasta Grubunun İdrar Kùltürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar .....	68
Şekil 4.1.2: Serum Galektin-3 Düzeyinin İye Tanısı Tahminiyle İle İlgili Roc Eğrisi ...	80
Şekil 4.1.3: Serum Galektin-3 Düzeyinin Üst İye Tanısı Tahminiyle İle İlgili Roc Eğrisi .....	81



## 10. SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABÜ: Asemptomatik bakteriüri  
APN: Akut piyelonefrit  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
CD14: Olgun, Monosit belirteci  
CFU: Koloni oluşturan birim  
CRD: Karbonhidrat tanıma alanı  
CRP: C-reaktif protein  
CSF: Koloni stimule edici faktör  
DMSA: Dimerkapto Süksinik Asit  
DTPA: Teknisyum99 Dietilen Triamin Pentaasetik Asit  
DÜSG: Direkt Üriner Sistem Grafisi  
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı  
EGF: Epidermal Growth Faktör  
fMLP: N-formil-metiyonil-lösil fenilalanin  
GFR : Glomerüler filtrasyon hızı  
HLA-A3 :Human Lökosit Antijen -A3  
HlyA: Alfa-hemolisin  
IL-1: İnterlökin-1  
İL-6: İnterlökin-6  
İL-8: İnterlökin-8  
IVP: İntravenöz Pyelografi  
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu  
LPS: Lipopolisakaridler  
LDH: Laktat Dehidrogenaz  
MAG-3: Merkaptoasetiltriglisin  
MR: Manyetik Rezonans  
MMP: Matriks metalloproteinazlar  
TIMP :Metalloproteinaz doku inhibitörleri  
MS-KNS: Metisilin sensitif koagülaz negatif Stafilokok

MR-KNS: Metisilin rezistan koagülaz negatif Stafilokok  
MPV : Ortalama trombosit hacmi  
NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin  
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence  
NLR : Nötrofil / lenfosit oranı  
NSAİİ: Nonsteroid anti inflamatuvar İlaç  
PLR: Platelet / lenfosit oranı  
RDW: Eritrosit dağılım genişliği  
ROC: Receiver Operating Characteristic  
SXT: Trimetoprim+sulfametaksozal  
SD: Standart sapma  
THP: Tamm-Horsfall Protein  
TLR-4:Toll-like reseptör 4  
TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-  $\alpha$   
TGF- $\beta$ : Transforming growth faktör-  $\beta$   
TCR: T hücre reseptörü  
USG: Ultrasonografi  
VUR: Vezikoüreteral reflü  
VSUG: Voiding Sistoüretrografi  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
WBC: White blood cell

