T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU VE PYELONEFRİTTE ÜRİNER ANJİOTENSİNOJEN DÜZEYİ

Dr. Serhat DEMİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Celalettin KOŞAN

Erzurum-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iii**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **iv**
TEŞEKKÜR ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **vii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Tanımlamalar 2
2.2. Epidemiyoloji 3
2.3. Patogenez 3
2.3.1. Mikroorganizmaya Ait Faktörler 3
2.3.2. Konak İmmun Yanıtının Rolü 5
2.3.3. Konak Üriner Malformasyonlarının Rolü 6
2.4. Klinik 6
2.5. Laboratuvar Tanı 7
2.5.1. Tam İdrar Tetkiki 7
2.5.2. İdrar Kültürü 8
2.5.3. İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Radyolojik Değerlendirme 9
2.6. Akut Pyelonefrit ve Sistit Ayrımının Önemi 10
2.7. İntrarenal Renin Anjiotensin Sistemi 11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **13**
4. BULGULAR **16**
5. TARTIŞMA **24**
6. SONUÇ **32**
KAYNAKÇA **33**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. İdrar yolu enfeksiyonlarında yaşa göre semptomlar 7
Tablo 2. İdrar yolu enfeksiyonu tanısında tam idrar tetkiki parametrelerinin sensitivite ve spesifite düzeyleri 8
Tablo 3. Güncel klavuzlara göre İYE tanısında anlamlı idrar kültür sonucu çalışmaları 9
Tablo 4. Güncel klavuzlara göre radyolojik görüntüleme araçlarının kullanım önerileri 10
Tablo 5. Grupların yaş durumlarına göre değerlendirilmesi 17
Tablo 6. Gruplara göre cinsiyet dağılımları 17
Tablo 7. Sistit ve pyelonefrit grubunda semptom dağılımı 18
Tablo 8. Sistit ve pyelonefrit gruplarında lökosit esteraz, nitrit, lökosit sayısı sonuçları 19
Tablo 9. Sistit ve pyelonefrit gruplarında beyaz küre ve ortalama trombosit hacmi parametreleri 19
Tablo 10. Sistit ve pyelonefrit gruplarında CRP parametreleri 19
Tablo 11. Sistit ve pyelonefrit gruplarında idrar kültür üreme sonuçları 20
Tablo 12. Üç çalışma grubunda idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin parametre sonuçları 21
Tablo 13. Üç çalışma grubunda idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin düzeylerinin parametre sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi 21
Tablo 14 .İdrar kültür sonuçlarına göre idrar anjiotensinojen/kreatin, idrar anjiotensinojen değerlerinin karşılaştırılması 22
Tablo 15. Beyaz küre ve CRP sonuçları ile idrar anjiotensinojen/kreatin sonuçlarının spearman korelasyon testi 22
Tablo 16. TİT beyaz küre, lökosit esteraz, nitrit sonuçları ile idrar anjiotensinojen /kreatin sonuçlarının spearman korelasyon testi 23
Tablo 17. İdrar anjiotensinojen/kreatin oranının İYE tanısında ROC curve analizi sonuçları 23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gruplara göre katılımcı sayıları 16
Şekil 2. Gruplara göre yaş dağılımının değerlendirmesi 16
Şekil 3. Hasta gruplarının toplam idrar kültür sonuçları..... 20

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
VUR	Veziko Üreteral Reflü
DMSA	Dimerkaptosüksinik asit
RAS	Renin Anjiotensin Sistemi
E. Coli	Escherichia coli
LPS	Lipopolisakkarit
TLR	Toll Like Reseptör
İRF	İnterferon Regulatör Faktör
İL-4	İnterlökin 4
İL-6	İnterlökin 6
IGA	İmmunglobulin A
CRP	C-Reaktif Protein
TİT	Tam İdrar Tetkiki
HPF	Yüksek Büyütme Alanı
USG	Ultrasonografi
NİCE	National Institute of Health and Clinical Exellence
AAP	Amerıcan Academy of Pedıatrıcs
EAU	The European Association of Urology
ESPU	European Socıety for Pediatric Urology Nurses
VCUG	Voiding Sistoürografi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince deneyimlerinden çokça istifade etmeme fırsat veren, meslek sahibi olmamızda ölçülemez katkıları olan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Zerrin ORBAK olmak üzere tüm Öğretim Üyesi hocalarıma,

Uzmanlık tezimin tüm aşamalarında yol gösteren, hiçbir yardımı esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Celalettin KOŞAN'a,

Çalışmamızın laboratuvar işlemleriyle ilgili olarak yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e,

Asistanlık sürecim boyunca bana yol arkadaşlığı yapan asistan arkadaşlarıma,

Bu zorlu eğitim sürecimde her anımda arkamda hissettiğim, bana en büyük desteği veren, her koşulda hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen, hayatımı güzelleştiren hayat yoldaşım Dr. Tuğçe Nur ALPAĞUT DEMİR ve sevgili oğlum Yusuf DEMİR'e,

En içten dileklerimle teşekkür eder, gönülden saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Serhat DEMİR

2022

ÖZET

İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Pyelonefritte Üriner Anjiotensinojen Düzeyi

Amaç: Bu çalışmada intrarenal renin anjiotensin sisteminin bir göstergesi olan idrar anjiotensinojen düzeyinin, idrar yolu enfeksiyonu ve sistit ile pyelonefrit ayrımında tanısal değerinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamıza Şubat 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında kliniğimizde sistit ve pyelonefrit tanısı alan yirmi sekizer hasta ve bu hasta gruplarıyla yaş, cinsiyet dağılımı benzer 32 sağlıklı çocuk alındı. Hastaların tanı anında hemogram parametreleri, biyokimyasal parametreler, C-reaktif protein, tam idrar tetkikleri alındı. İdrar anjiotensinojen düzeyleri için alınan numuneler 1000 rpm'de, on dakika santrifüj edilerek üst fazları ayrıldı ve alikotlanarak -80˚ derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Pyelonefrit grubundaki hastalara skar tespiti için tanıdan 4 ay sonra Tc-99m Dimerkaptosüksinik Asit çekimi yapıldı.

Bulgular: Sistit grubu hastaların yaş ortalaması 5,9±4,9, pyelonefrit gurbunun 5,9±4,8, sağlıklı çocukların 7,8±4,2 idi. Spot idrar anjiotensinojen/kreatin oranları sistit ve pyelonefrit ayrımından anlamlı sonuç vermedi (p:0,999). Pyelonefrit grubu içinde skarı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,853). Ancak her iki hasta grubu sonuçları, sağlıklı çocuk grubuyla karşılaştırıldığında spot idrar anjiotensinojen/kreatin oranları anlamlı olarak yüksekti (p:0,004, p:0,003).

Sonuçlar: Sonuçlarımız idrar anjiotensinojen/kreatin düzeylerinin, sistit ile pyelonefrit ayrımında kullanılamayacağını ancak idrar yolu enfeksiyonu tanısında kullanılabileceğini göstermektedir. Belirli yaş grubunda, tanı öncesi skar durumları bilinen hastalarda, tanı anı ve sonrasında belirli aralıklarla alınan numunelerde, idrar anjiotensinojen ve spot idrar anjiotensinojen/kreatin düzeylerine ait bir çalışmanın daha anlamlı sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sistit, Pyelonefrit, İdrar yolu enfeksiyonu, İntrarenal renin anjiotensin sistemi, İdrar anjiotensinojen düzeyi, İdrar anjiotensinojen/kreatin oranı

ABSTRACT

Urinary Angiotensinogen Level in Urinary Tract Infection and Pyelonephritis

Purpose: In this study, it was aimed to investigate whether urinary angiotensinogen level, which is an indicator of the intrarenal renin angiotensin system, has a diagnostic value in the differentiation of urinary tract infection, cystitis and pyelonephritis..

Method: Twenty-eight patients each diagnosed with cystitis and pyelonephritis in our clinic between February 2021 and February 2022, and 32 healthy children with similar age and gender distribution were included in our study. At the time of diagnosis, hemogram parameters, biochemical parameters, C-reactive protein, and complete urine tests were taken. The samples taken for urine angiotensinogen levels were centrifuged at 1000 rpm for ten minutes, the upper phases were separated, and stored in aliquots and frozen at -80°C until analysis. Tc-99m Dimercaptosuccinic Acid was applied to the patients in the pyelonephritis group 4 months after the diagnosis for scar detection.

Findings: The mean age of the patients in the cystitis group was 5.9±4.9, the pyelonephritis group was 5.9±4.8, and the healthy children were 7.8±4.2. Spot urine angiotensinogen/creatinine ratios did not differ significantly from cystitis and pyelonephritis (p:0.999). There was no significant difference between the patients with and without scarring in the pyelonephritis group (p:0.853). However, when the results of both patient groups were compared with the healthy children group, the spot urinary angiotensinogen/creatinine ratios were significantly higher (p:0.004, p:0.003).

Conclusions: Our results show that urinary angiotensinogen/creatinine levels cannot be used in the differentiation of cystitis and pyelonephritis, but can be used in the diagnosis of urinary tract infection. We think that a study on urine angiotensinogen and spot urine angiotensinogen/creatinine levels in certain age groups, in patients with known pre-diagnosis scarring, in samples taken at the time of diagnosis and at regular intervals after diagnosis, may yield more meaningful results.

Keywords: Cystitis, Pyelonephritis, Urinary tract infection, Intrarenal renin angiotensin system, Urine angiotensinogen level, Urine angiotensinogen/creatinine ratio

1. GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları özellikle yenidoğan ve küçük çocuklarda başta olmak üzere tüm yaş gruplarındaki çocuklarda yaygın bir enfeksiyon nedenidir. 1 ay - 11 yaş arası çocukların %8'inin en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçirdiği, bunların %30'unun ilk 6 ile 12 ay arasında tekrarladığı bilinmektedir (1). Tedaviye erken başlamak komplikasyonlardan korunmak açısından önemlidir. Uzun dönemde, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve buna bağlı diyaliz ihtiyacı gibi sonuçlar doğurabilmektedir. Veziko üreteral reflü (VUR) ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, kronik böbrek yetmezliğinin yaklaşık %30, malign hipertansiyonun ise %8 nedenini kapsamaktadır (2,3).

İdrar yolu enfeksiyonlarında alt ve üst İYE ayrımı yapmak için spesifik bir test bulunmadığı için tanıda zorluk yaşanmaktadır. Bu ayrımla ilgili birçok yeni parametre çalışması yapılmaktadır. Tc-99 Dimerkaptosüksinik Asit (DMSA), böbrek parankiminde inflamatuar lezyonların saptanması için altın standart kabul edilmiştir. Bunun haricinde yeni biyokimyasal belirteç çalışmalarıda mevcuttur. İnterlökinler, düşük molekül ağırlıklı proteinler, β2 mikroglobulin, α1 mikroglobulin, Sistatin C gibi birçok çalışma yapılmış ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (4–6). Ayrıca İYE tanısında piyüri olmaksızın alınan idrar kültürlerinde %30 üreme olabileceği, bunun yanında idrar yolu enfeksiyonu tanısı mevcut olan hastaların numune alım yöntemlerine göre anlamlı üreme gösterilemeyebileceği bilinmektedir. İntrarenal renin anjiotensin sisteminin (RAS) bir belirteci olarak kullanılan üriner anjiotensinojen düzeyi, idrar yolu enfeksiyonlarıyla iligli çok az sayıda çalışmaya konu olmuştur. Bu markerın İYE tanısı ile alt ve üst İYE ayrımında anlamlı farklılık gösterip göstermediği çalışmamızda araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlamalar

İdrar Yolu Enfeksiyonu: Üretra distalinden başlayıp, mesane , üreterler ve her iki böbrek parankimine uzanan alandaki enfeksiyon ve enflamasyonu ifade eder.

Alt İYE: Mesane ve üretrada sınırlanmış olan üriner enfeksiyon için kullanılmaktadır.

Üst İYE: Böbrek parankimal dokusu, toplayıcı sistem ve üreterlerin etkilendiği enfeksiyon için kullanılmaktadır. Pyelonefrit olarak da adlandırılır.

Asemptomatik Bakteriüri: Hastanın herhangi bir şikayeti olmaksızın idrar numunesinde bakteri bulunmasına denir. Çoğunlukla kız çocuklarında rastlanılır (7).

Anlamlı Bakteriüri: Üriner sistem distalinin komşu olduğu dokulardaki bakteri florası nedeniyle sağlıklı kişilerin idrarlarında bakteri saptanabilmektedir. Bu durum, düşük koloni sayısına istinaden idrar yollarında bir enfeksiyon olduğunu göstermez. Ancak uygun şartlarda alınan idrar numunelerinde (sonda ve suprapubik aspirasyon ile) yeterli sayıda bakteri üremesi enfeksiyon varlığı olarak kabul edilir. Şöyleki, idrarda üreyen koloni sayısı, alınma yöntemine göre değişiklik göstermektedir (8). Alınma yöntemine göre idrar yollarında enfeksiyon olduğunu gösteren bakteri sayısına anlamlı bakteriüri denilmektedir.

Rekürren İYE: Aralarda enfeksiyonsuz dönemler içeren İYE tekrarlarıdır. Bu enfeksiyonlar genellikle farklı etken veya aynı etkenin farklı suşlarıyla oluşmaktadır (9).

Persistan İYE: Etkin antibiyoterapiye rağmen aynı etken ile üriner enfeksiyonun devam etmesi durumudur.

Steril Piyüri: İdrarda lökositlerin gösterilmesine rağmen bakteri üretilememesi durumudur. Genellikle bu durumdan rutin kullanılan kültürlerde çoğaltılamayan tüberküloz, klamidya, mycoplazma gibi mikroorganizmalar sorumludur (10).

2.2. Epidemiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonları yetişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda daha sık görülmektedir. Aşılanmış çocukların odağı saptanamayan enfeksiyonlarda en sık sebep idrar yolu enfeksiyonu olarak gösterilmişti (11). Yaşamın ilk aylarında erkeklerde daha sık görülürken, daha sonraki yaşlarda kızlarda daha sık görülmektedir. Bunun sebebi olarak kızlarda üretranın daha kısa olması gösterilmektedi (12). İlk 6 yaşta kızlarda İYE prevalansı % 4-8, erkeklerde ise % 1-2 dir (13). Kızların %11'i, erkeklerin ise % 7'si 16 yaşına kadar en az bir kere İYE geçirmektedir(9). 3 aylıktan küçük sünnetsiz erkek bebekler, sünnetli olanlara göre İYE açısından 10 kat daha fazla risk taşımaktadır (14). Ayrıca kabızlık, üriner sistem patolojileri, fonksiyonel patolojiler, sistemik hastalıklar, immün yetmezlik İYE riskini artıran diğer durumlardır (15–19).

2.3. Patogenez

Mikroorganizmaların virulans faktörleri ile konağın savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu İYE gelişir. Konaktaki üriner malformasyonlar ise savunma mekanizmalarının işlevlerinin azalması konağı enfeksiyona açık hale getirmektedir.

2.3.1. Mikroorganizmaya Ait Faktörler

İdrar yolları distal üretra haricinde sterildir. Periüretral bölgede fizyolojik olarak barsak florası bulunur. Sağlıklı genç kızalarda Eschericha Coli baskın iken, erkeklerde 6 aydan sonra Proteus Mirabilis baskındır. Daha büyük erkeklerde ise artık barsak bakterileri periüretral florayı oluşturmaz. İYE oluşumundan önce çoğunlukla Gram negatif bakterilerle kolonizasyonun oluştuğu bilinmektedir (1).

İYE hematojen, asendan ve komşuluk yoluyla oluşabilir. Hematojen yol yenidoğanlar için tipikken, sonrasında asendan yol en sıktır. Bakteriler perine yoluyla periüretral alana yayıldıktan sonra idrar akım yönüne karşı idrar yoluna girer. Fimbria aracılığıyla epitel hücrelerine tutunur. Flagella ile motiliteyi sağlar. Antibakteriyel savunma mekanizmalarına dirençleriyle bu süreci devam ettirir (20–22).

Çocuklardaki en sık İYE sebebi olan Escherichia coli (*E.Coli)* suşları, 'patojenite adaları' olarak adlandırılan virulans sağlayan genlere sahiptir. Bu genlerin sıralı aktivasyonu, bakterinin patojenitesini ve bakteriyel sağ kalımı artırır (23). Fimbriyanın varlığı, hemolizin ve lipopolisakkarit gibi virulans faktörlerinin dokuya tesiriyle, mukozaya bakteriyel adezyonu destekler. *E. Coli*'nin bu toksinleri, hücre ölümüne kadar giden hücresel fonksiyonları etkileyebilir. *E. Coli*'nin üropatojenik suşları, yüzey antijen ekspresyonu (OKH serotipleri) veya P-Fimbriya yüzey ekspresyonuyla tanınabilir. (23) Farklı fimbriya türleri, farklı oligosakkarit reseptör epitoplarını tanır. Tip 1 fimbria, Tamm-Horsfall glikoproteininde, salgısal immünoglobulin A'da (IgA), mesane hücresi üroplakinlerinde veya integrin moleküllerinde bulunan mannozillenmiş epitoplara bağlanır (24,25). S-fimbrialar, sialile glikoprotein ve glikolipidler üzerindeki reseptörlere bağlanırken, P-fimbrialar, P kan grubu sistemindeki antijenler olan glikolipidlerdeki Galα1-4Galβ epitoplarını tanır (26).

Diğer virülans faktörlerinden lipopolisakkaritler (LPS), kapsüler polisakkarit ve hemolizindir. LPS, ateş ve akut faz yanıtı gibi toksik etkilerden sorumlu bileşen olarak dış çepere sabitlenmiş lipid A içeren, gram negatif bakterilerin bir endotoksinidir. LPS, hücre yüzeyinde CD14'e bağlandıktan sonra toll like reseptör 4 (TLR-4) sinyalini aktive eder (27). Kapsüler polisakkaritler, bakterileri çevreleyen oligosakkarit polimerlerinden oluşur. Bu kapsüller, kompleman ve fagositozun litik etkilerine karşı koyarak konak savunmasına karşı bakteri direnci sağlar. Hemolizinler ise hücre zarına nüfuz eden sitotoksik ve gözenek oluşturan proteinlerdir (28). Hemolizin üretimi ilk olarak 1940'larda akut piyelonefrite neden olan *E. coli*'de gözlenmiştir.

Virulans mekanizmalarının yanısıra üropatojenik bakteriler, demir gibi besinler için konakçı hücrelerle rekabet edebilirler. Bütün üropatojenik suşlar, demir uptake eden bazı moleküller sekrete eder. Örneğin nerdeyse tüm *E.Coli* suşları enterobaktin eksprese ederken, tüm üropatojenik olan suşlar aerobactin gibi demir tutucu proteinler eksprese edebilirler (29).

2.3.2. Konak İmmun Yanıtının Rolü

İdrar yolu enfeksiyonuna karşı konak direnci, çoğunlukla enfeksiyonun akut fazı sırasında, doğuştan gelen immun mekanizmalara bağlıdır. Üropatojenik *E. coli*'ye yanıt, glikolipid reseptörlerine, P-fimbria aracılı adezyon ile aktive edilir. Bu durum TLR'lerin aktivasyonuna yol açar. Toll like reseptirler içinde TLR-4'ün en önemli role sahip olduğu düşünülür (30,31). TLR-4 sinyalinin aktivasyonu, bakterileri öldürmek için sitokin üretimi ve nötrofil toplanmasını tetikleyen Interferon regülatör faktör-3 (İRF 3) gibi transkripsiyon faktörlerinin salınmasıyla sonuçlanır. Bu mekanizmalar İYE semptomlarını ortaya çıkarır. Üriner epitelyal hücreler enfeksiyona cevap olarak İnterlökin 6 (İL-6) ve İnterlökin 8 (İL-8) üretirler. İL-8 nötrofilleri idrar yollarına çekerek piyüriye sebep olurken, İL-6 ise C-Reaktif Protein (CRP) ve mukozal Imnnunglobulin-A (IgA) üretimini uyarır (32). Doğal bağışıklık savunmasının bir diğer kaynağı ise Antimikrobiyal proteinlerdir.

Yapılan araştırmalar, genetik mutasyonların konak doğal bağışıklık mekanizmalarının duyarlılığını önemli ölçüde etkilediğini ortaya koymuştur. Örneğin asemptomatik bakteriürisi olan çocuklarla, aynı yaş kontrol grubu ve akut pyelonefritli hastalar arasında yapılan çalışmada, asemptomatik bakteriürili hastalardaki TLR-4 promotor genindeki mutasyonlar nedeniyle, diğer gruplara göre daha düşük TLR-4 eksprese ettiği gösterilmiştir (33). İRF-3'ün gen promotöründeki tek nükleotid polimorfizmleri, tekrarlayan akut pyelonefritli hastaların yaklaşık %80'ninde tespit edilmiştir. CXCR1 genindeki tek nükleotid polimorfizmleri sık akut pyelonefrit atakları geçiren hastalarda sık görülmüştür (33,34).

2.3.3. Konak Üriner Malformasyonlarının Rolü

Konjenital böbrek ve idrar yolu anomalisi olan hastaların %30'unda ilk bulgu İYE olabilir (35). Varsayımsal olarak anatomik ve fonksiyonel değişikliklerin normal üriner akışı bozması üriner enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Üriner konjenital anomalili hastalarının, çoğunlukla yenidoğan veya küçük çocukluk dönemlerinde İYE epizotları yaşaması beklenmektedir. Yenidoğanlarda İYE vakalarının yaklaşık %20'si VUR ile ilişkilendirilmiştir. Yine yenidoğanlarda tespit edilebilecek en sık üriner malformasyonlar; VUR, çift toplayıcı sistem, posterior üretral valf, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu ve renal hipodisplazidir (36).

2.4. Klinik

İYE semptomları çocukluk çağında her yaş grubunda farklılık göstermektedir. Küçük yaşlarda sepsis kliniği gözlenebilirken, daha ileri yaşlarda lokal semptomlar gözlenebilmektedir. Bazı hasta gruplarında ise nonspesifik semptomlar görülebilmektedir.

Yenidoğan hasta grubunda semptom ve bulgular nonspesifiktir. Ateş, hipotermi, periferik dolaşım bozukluğu, uyuşukluk, huzursuzluk, apne, nöbet, metabolik asidoz gibi sepsis bulgularıyla gelebilirken; kusma yetersiz beslenme, kilo alamama, uzamış sarılık, oligüri, poliüri gibi şikayetlerle de başvurabilirler (37). İYE'li yenidoğanlarda yüksek sepsis riski mevcuttur (38).

3 ay ile 2 yaş arası çocuklarda ateş genellikle ana semptomdur. İştahsızlık, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon, yetersiz kilo alımı gibi non spesifik belirtiler gözlenebilir. Erkeklerdeki İYE prevalansı ilk 3 ayda en yüksekken, kızlarda ilk 12 ayda en yüksektir (38–40).

Daha büyük çocuklar şikayetlerini daha kolay ifade edebilirler. İYE'nin spesifik semptomları bu yaş gruplarında daha net görülür. Karın ağrısı ve ateş 2 ile 5 yaş arasında en sık görülen semptomlardır. 5 yaştan sonra dizüri, pollaküri, suprapubik ve kostovertebral açı hassasiyeti gibi İYE'nin klasik semptomları

görülebilmektedir. Tuvalet eğitimi almış olan çocuklarda sekonder enürezis ve hematüri gibi daha az yaygın semptomlarda görülebilir. Ancak daha büyük çocukların dahi semptomlarını ifade edemeyeceğinin farkında olunmalıdır (39,41,42). (Tablo 1) (43)

Tablo 1. İdrar yolu enfeksiyonlarında yaşa göre semptomlar

Yaş grubu	Yaygın semptomlar	Daha az yaygın semptomlar
Yeni Doğanlar ve Bebekler	Ateş	Kusma
		Sinirlilik
		Sarılık
		Başarısızlık
Küçük Çocuklar (Tuvalet Eğitimi Olmayanlar)	Sinirlilik	Kötü Kokulu İdrar
	Karın Ağrısı	Hematüri
	Suprapubik Hassasiyet	
Daha Büyük Çocuklar (Tuvalet Eğitimi Almış Olanlar)	Sistit	Hematüri
	Dizüri	Kötü Kokulu veya Bulanık İdrar
	İşeme Disfonksiyonu	Halsizlik
	İnkontinans	
	Sıklık	
	Piyelonefrit	
	Ateş	
	Kusma	
	Dizüri	
	Karın Veya Yan Ağrısı	

2.5. Laboratuvar Tanı

2.5.1. Tam İdrar Tetkiki

İdrar yolu enfeksiyonunun doğru teşhisi, uyumlu klinik bulgularla birlikte, uyumlu laboratuvar testlerine dayanır. Tanı için en önemli laboratuvar testi tam idrar tetkikinin (TİT) değerlendirilmesidir. Tam idrar tetkiki değerlendirmesi için temel

şart numunenin uygun şekilde alınmasıdır. Tam idrar tetkikinde lökosit esteraz ve nitrit için hızlı dipstik testi, beyaz küre ve bakteri için mikroskobik değerlendirme yapılır. Mikroskobide birim olarak yüksek büyütme alanı (HPF) kullanılmaktadır. Santrifüje edilmiş idrarda 5 ve 5'ten fazla beyaz küre/HPF, santrifüje edilmemiş idrarda 10 ve 10 dan fazla beyaz küre/HPF piyüri olarak tanımlanır (44–47). Dipstik tesleri hızlı ve kullanım için çok az eğitim gerektiren testlerdir. Burada çalışılan lökosit esteraz İYE için %84 duyarlıdır. Ancak azda olsa yanlış negatiflik nedeniyle kaçırılan vakalar olmaktadır. Ayrıca İYE için spesifik değildir. Nitrit testinin pozitifliği ise İYE ihtimalinin yüksek olduğunu gösterir. Yanlış pozitiflik olasılığı düşüktür. Ancak yanlış negatifliği oldukça yaygındır. Çünkü nitrit oluşumu için idrarın en az 4 saat mesanede kalması gerekir. Bu nedenle nitrit negatifliği İYE'yi dışlamaz (48–50). (Tablo 2) (45,46,51)

Tablo 2. İdrar yolu enfeksiyonu tanısında tam idrar tetkiki parametrelerinin sensitivite ve spesifite düzeyleri

Ölçek	**Sensitivite %**	**Spesifite %**
Lökosit esteraz	84	78
Nitrit	50	98
Pozitif lökosit esteraz ve nitrit	72	96
İdrar mikroskopisi, beyaz küre	77	89
İdrar mikroskopisi, bakteri	93	95

2.5.2. İdrar Kültürü

İdrar kültürü İYE tanısının standart yöntemidir. Tanı için kantitatif sonuç gereklidir. Birden fazla bakteri üremesi, tipik bir deri florası üyesinin üremesi veya düşük sayıda koloni varsa sonuçlar kontamine kabul edilmelidir (43). Anlamlı olarak kabul edilecek koloni sayılarıyla ilgili bir çok çalışmanın farklı sonuçları bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Güncel klavuzlara göre İYE tanısında anlamlı idrar kültür sonucu çalışmaları

İdrar Toplama Yöntemi	AAP, 2011	ISPN, 2021	KANADA, 2014	EAU/ESPU, 2016
Orta Akım İdrar	—	50.000	100.000	100.000
				Semptamla beraber 10.000
Kateter	50.000	10.000	50.000	1.000
Suprapubik Aspirasyon	50.000	10.000	Herhangi sayıda	Herhangi sayıda

İdrar kültürü alma endikasyonları:

- Daima ≤ 90 günlük çocuklarda şüpheli İYE veya nedeni bilinmeyen ateş
- Klinik olarak akut piyelonefrit olduğundan şüphelenilen ve pozitif idrar analiz çubuğu ve/veya idrar mikroskopisi sonucu olan 90 günden büyük çocuklar,
- Genel durumu kötü veya ciddi bakteriyel hastalık şüphesi yüksek olan tüm çocuklar,
- Tekrarlayan İYE, yüksek dereceli VUR (4. veya 5. derece) ve altta yatan hastalığı olan tüm çocuklarda,
- Klinik semptom ve bulgular dipstick/mikroskopi analizi ile uyumlu olmayan tüm hastalar (52).

2.5.3. İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Radyolojik Değerlendirme

Ultrasonografi (USG) ; hidronefroz, hidroüreteronefroz, renal hipoplazi, çift toplayıcı sistem ve mesane anormallikleri ve çoğunlukla düşük oranlarda vezikoüreteral reflü gibi malformasyonları tespit edebilen girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir (53). USG düşük derece reflüyü (grade 1-2), piyelonefriti veya skar oluşumunu güvenilir bir şekilde tespit edememektedir.

Voiding sistoüretrografi (VCUG); üretranın kataterizasyonu ile mesanenin radyoopak madde ile doldurulması sonrası dolma - işeme esnasında seri

görüntülemeler alarak VUR veya üriner malformasyonların belirlenmesini sağlayan, çok yararlı ancak invazif bir tetkik aracıdır.

99mTc-dimerkaptosüksinik asitli renal sintigrafi (DMSA); renal parankim tarafından alınan radyoaktif izotopun intravenöz verilmesi ile çekilmektedir. Radyoaktif izotop alımının renal skar nedeniyle azalmış olduğu bölgelerin tanınmasını sağlamaktadır.

Kullanılan radyolojik araçların önde gelen klavuzlardaki önerileri tabloda özetlenmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4. Güncel klavuzlara göre radyolojik görüntüleme araçlarının kullanım önerileri

	Ultrason	**VCUG**	**DMSA**
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	6 aydan küçük hastalarda	6 aydan küçük hastalarda Anormal USG bulguları veya atipik İYE olmadıkça önerilmez	3 yaşından küçüklerde atipik ve rekürren İYE'de 3 yaşından büyüklerde rekürren İYE'de
Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)	Tüm ateşli İYE'lerde	Anormal USG bulguları olmadıkça önerilmez	Ateşli İYE'lilerde anormal USG varsa
İtalyan Pediatrik Nefroloji Derneği	Tüm hastalarda	Anormal USG bulguları veya risk faktörleri olmadıkça önerilmez	Anormal USG, rekürren ateşli İYE ve VUR varlığında

2.6. Akut Pyelonefrit ve Sistit Ayrımının Önemi

Üriner sistem enfeksiyonlarında, alt ve üst üriner sistem enfeksiyon ayrımını yapmak komplikasyonlar açısından çok önemlidir. Tekrarlayan akut pyelonefrit atakları kronik böbrek yetmezliği (KBY) açısından ciddi risk teşkil etmektedir.

Ülkelerdeki yapılan ulusal çalışmalardan bahsedilecek olursa, renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliği insidansı, Yeni zellanda'da bir milyon nüfus başına 18 vaka, Amerika Birleşik Devletleri'nde 15,5

vaka, Batı Avrupa ve Avustralya'da 9,5 vaka, Rusya'da 4 vaka olarak bildirilmiştir. Amerika birleşik devletlerinde yapılan USRDS (United States Renal Data System) kayıtlarına göre 2015 - 2018 yılları arasında son dönem böbrek yetmezliği tanısı almış hastaların %2,8'inin primer nedeni tekrarlayan pyelonefrit ve veziko üreteral reflü olarak saptanmıştır.

Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt ve İstatistik (Registry) Kurulu'nun 2020 raporunda çocuk hastalarda son dönem böbrek yetmezliği etiyolojisinde en sık görülen nedenler VUR ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, VUR dışı doğumsal ürolojik anomaliler, primer glomerülonefritler ve nörojenik/non-nörojenik mesane olarak saptanmıştır. Yine aynı raporda 2020 yılı sonu itibariyle son dönem böbrek yetmezliği etyoloji dağılımında VUR ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu insidansı hemodiyaliz hasta grubunda %18,63, periton diyaliz hasta grubunda %12,36 olarak bildirilmiştir (54).

Özetle idrar yolu enfeksiyonlarını tespit etmek, alt üst İYE ayrımını yapıp uygun tedaviyi vermek KBY etyolojisinde önemli bir dilimi kapsayan tekrarlayan İYE'nin eliminasyonu açısından çok önemlidir.

2.7. İntrarenal Renin Anjiotensin Sistemi

Son yapılan çalışmalar sistemik dolaşımdaki RAS'tan bağımsız, lokal ve dokulardaki RAS sitemlerinin varlığını ortaya koymuştur (55,56). Böbrekler, kalp, beyin, kan damarları ve adrenal bezlerdeki RAS sistemine ait çalışmalar mevcuttur (56,57). Ancak bunların içinde intrarenal RAS sistemi benzersizdir. Çünkü burada tüm RAS bileşenleri mevcuttur (58).

Böbrek hasarının patofizyolojisinde renin anjiotensin sisteminin rolü çok dikkati çekmiştir. Aynı doğrultuda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin II tip 1 reseptör blokörleri ile tedavi, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda böbrek koruyucu etkiler göstermektedir. Yapılan deneysel çalışmalar intrarenal anjiotensinojen II düzeylerinin, dolaşımdaki anjiotensin II konsatrasyonlarından

farklı bir şekilde düzenlendiğini, anjiotensin II düzeyi yüksekliğinin, böbrek fonksiyon bozukluğu ve doku hasarı ile korele olduğunu göstermiştir (54).

Böbrekte üretilen anjiotensinojen kısmen böbrek tübüllerine salgılanır. Burada anjiotensin I'e ve ardından anjiotensin II'ye dönüşür. Bu da renal sistemdeki RAS'ın, sistemik dolaşımdaki RAS'tan bağımsız olarak etki ettiğini düşündürür. Anjiotensin II böbrekte anjiotensinojenden üretilmektedir (58). Böbrekte üretilen anjiotensinojen düzeylerinin, intrarenal RAS aktivasyonunu yansıttığı gösterilmiştir (59). Ayrıca idrarla atılan anjiotensin II düzeyleri ile idrarla atılan anjiotensinojen düzeylerinin korele olduğu da gösterilmiştir (60). Üriner anjiotensinojen düzeyi yüksekliği diyabetik nefropati, kronik böbrek yetmezliği, IgA nefropatisi, Henoch-Schonlein purpurası ve prematüre bebekler gibi gruplarda yüksek olarak rapor edilmiştir (61–66).

Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte şiddetli inflamasyonun neden olduğu artan renin üretiminin skar oluşumunda önemli bir yeri olduğu varsayılmaktadır. Çünkü skarlı böbreklerde interstisyel fibrozisin şiddetine bağlı olarak renin içeriğinin arttığı bildirilmektedir (67,68). Anjiotensinojen renal RAS'taki tek renin substratı olduğundan, artan Renin Anjiotensinojenden Anjiotensin I üretir. Artmış anjiotensin I'den dönüştürülen Anjiotensin II, dönüştürücü büyüme faktörü β1 (transforming growth factor-β1) ekspresyonu, hücresel hipertorfi, G1 döngü durdurulması, protein sentez artışı, proteaz aktivitesi inhibisyonu ve artmış ekstraselüler matris dahil olmak üzere birçok mekanizmayı aktive eder (56)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, 01.02.2021-01.02.2022 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne üriner sistem enfeksiyonu sebebiyle başvuran 56 hasta ile 32 sağlıklı çocuk kabul edildi. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Proje, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi komisyonu tarafından desteklendi (Proje kodu: TTU-2021-9283).

Çalışmamızda hastanemiz çocuk acil polikliniği, çocuk polikliniğine başvuran, çocuk nefroloji servisine yatırılan sistit ve pyelonefrit tanısı alan hastalar ve sağlıklı çocuklar incelenmiştir. Spot idrar anjiotensinojen düzeyi ve spot idrar anjiotensinojen/kreatin oranının pyelonefrit tanılı hastalarda daha yüksek olduğu hipotezi kurulmuştur. Bu amaçla sistit tanısı konulan 28 hasta, pyelonefrit tanısı konulan 28 hasta ve 32 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

1) 1 ay- 18 yaş arası hastalar ve sağlıklı çocuklar,
2) En az iki kere ateş, kostovertebral açı hassasiyeti, kusma, karın ağrısı, dizüri, pollaküri gibi üriner sistem enfeksiyonu bulguları olan yüksek akut faz reaktanı ve piyürisi olan, idrar kültürlerinde anlamlı üreme tespit edilmiş, ateşi açıklayacak başka bir enfeksiyonu olmayan hastalar pyelonefrit kabul edildi.
3) Ateş veya kostovertebral açı hassasiyeti olmaksızın üriner sistem enfeksiyonu bulguları olan, piyürisi mevcut, idrar kültürlerinde anlamlı üreme tespit edilmiş hastalar sistit olarak kabul edildi.
4) Kronik böbrek yetmezliği, glomerulonefrit, nefrotik sendrom, hipertansiyon, diabetes mellitus vb. renal hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Seçilen hastaların tanı anında hemogram, kreatin, tam idrar tetkiki, C-reaktif protein, sedimentasyon, idrar kültürü tetkikleri çalışıldı. Tanı anında ek idrar örnekleri alınıp -80 °C buzdolabında saklandı. Pyelonefrit grubu hastalarına tanıdan

4-6 ay sonra renal kortikal sintigrafisi (Tc-99m DMSA Sintigrafisi) çekildi. Tüm idrar numunelerin toplanmasının ardından, idrar anjiotensinojen düzeyleri çalışıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, tahlil ve tetkik bilgileri, etyolojik özellikleri kaydedildi.

İdrar tetkiklerinde lökosit esteraz ve nitrit pozitiflikleri ve beyaz küre, kırmızı küre sayıları not edildi. Santrifüje edilmemiş idrarlarda 10 beyaz küre/mm^3 üzeri değerler piyüri olarak kabul edildi. Alınan idrar kültür numuneleri besiyerlerine numuneler alındıktan 30 dakika sonra ekildi. Sondayla alınan numunelerde 10000 koloni/ml ve üzeri, orta akım idrar numunelerinde 100000 koloni/ml ve üzeri bakteri üremesi olan numuneler kültür pozitif kabul edildi.

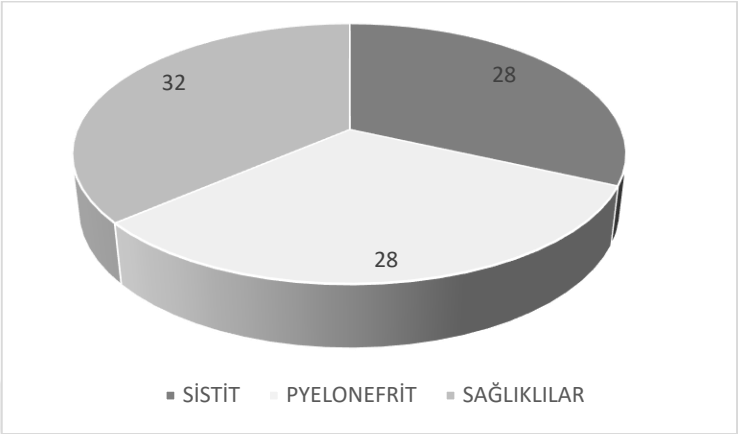
İdrar anjiotensinojen düzeyi çalışılması için katılımcılardan alınan idrar örnekleri, vakumlu steril idrar bardaklarına alınarak 2 adet düz sarı kapaklı boş idrar tüplerine (Becton Dickinson (BD), Tamse, Switzerland) alındı. Rutin idrar analizleri için alınan idrarlar hızlı bir şekilde laboratuvara transfer edilerek Iris IQ200 (Iris Diagnostics, Chatsworth, USA) tam otomatik idrar analizöründe toplam analitik hataları, ulusal ve uluslararası izin verilen hata sınırlarını aşmayacak şekilde kalite prosedürleri sağlanarak ölçüldü. İdrar numunelerinden Angiotensinojen düzeyleri için alınan numuneler 1000 rpm'de, on dakika santrifüj edilerek üst fazları ayrıldı ve alikotlanarak -80 °C'de dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için idrar örnekleri uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. İdrar örneklerinde Angiotensinojen düzeyleri ticari olarak satın alınan Elabscience marka (Kat No: S23THZ9P4S, Elabscience, Texas, USA) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Analizlerimiz için intra ve inter assay CV ler <%10 olarak çalışıldı.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 28.0 versiyonu

kullanıldı. Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test, Spaerman korelasyon test, independent sample T testlerinde faydalanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

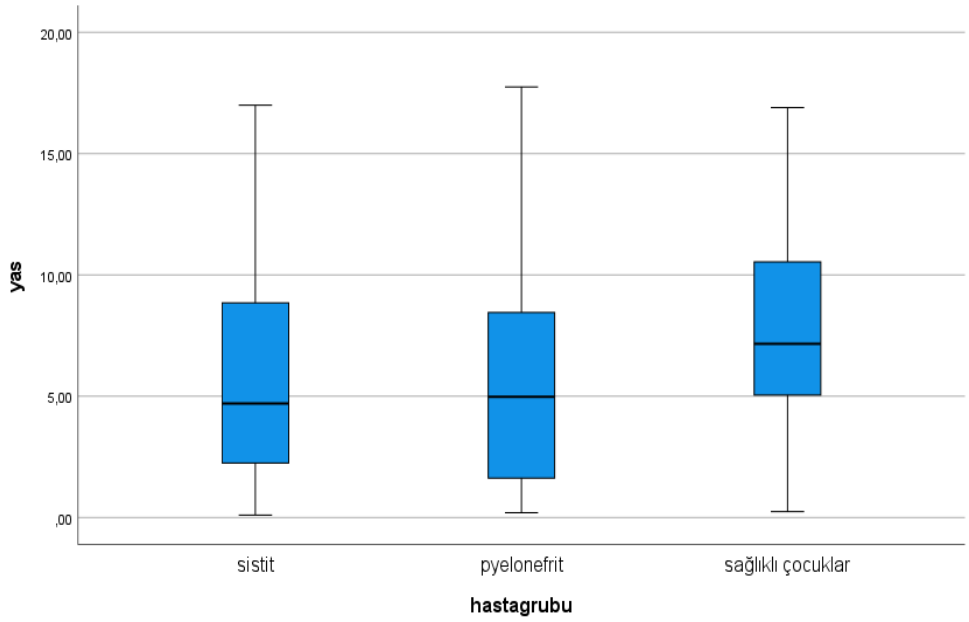
4. BULGULAR

Çalışmaya 28 sistit, 28 pyelonefrit, 32 sağlıklı çocuk olmak üzere 3 grup çalışmamızda incelendi (Şekil 1).



Şekil 1. Gruplara göre katılımcı sayıları

Tüm gruplarda katılımcıların yaşları 0 ile 17 yaş arasındaydı. Sistit ve pyelonefrit grubunun yaş ortalaması 5,9, sağlıklı çocukların yaş ortalaması 7,8 idi. Gruplar arasında yaş dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. (p:0,096) (Şekil 2) (Tablo 5)



Şekil 2. Gruplara göre yaş dağılımının değerlendirmesi

Pyelonefrit grubu hastaların hepsi skar açısından değerlendirildi. Piyelonefritli 28 hastanın 12'sinde skar olduğu görüldü. 16 hastada skar saptanmadı. Ancak bu hastaların daha önceden skarlarının olup olmadığı bilinmemekteydi.

Tablo 5. Grupların yaş durumlarına göre değerlendirilmesi

Gruplar	Yaş Ortalaması	Standart sapma	Median
Sistit	5,9	4,9	4,7
Pyelonefrit	5,9	4,8	4,9
Sağlıklı Çocuklar	7,8	4,2	7,1

Sistit grubunda 4 erkek 24 kız hasta, pyelonefrit grubunda 6 erkek 22 kız hasta, sağlıklı çocuk grubunda 10 erkek 22 kız katılımcı mevcuttu. Toplamda çalışmaya alınanların %22,7'si erkekken %77,3'ü kız çocuklardan oluşuyordu. Gruplar arası cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p:0,293) (Tablo 6)

Tablo 6. Gruplara göre cinsiyet dağılımları

		Sistit	Pyelonefrit	Sağlıklı çocuklar	Toplam
Cinsiyet	**Kız**	24	22	22	68
	Erkek	4	6	10	20
Toplam		28	28	32	88

Sistit grubundaki hastalarda dizüri %60, idrarda kötü koku %28, kusma %21, huzursuzluk %20, karın ağrısı %17, hematüri %3,5, ateş %3,5 oranında saptandı. Sistit tanılı ateşi olan 1 hastanın ayrıca üst solunum yolu enfeksiyonu mevcuttu. Sistit tanılı 4 erkek hastanın 3'ü 6 aydan küçüktü. Asemptomatik olan hasta yoktu. (Tablo 7)

Tablo 7. Sistit ve pyelonefrit grubunda semptom dağılımı

Semptomlar	Sistit		Pyelonefrit	
	N	%	N	%
Ateş	1	3,5	28	100,0
Dizüri	17	60,7	5	17,8
İdrarda kötü koku	8	28,5	0	0,0
Kusma	6	21,4	4	14,2
Huzursuzluk	8	28,5	3	10,7
Karın ağrısı	7	25,0	7	25,0
Hematüri	1	3,5	1	3,5
Kostovertebral açı hassasiyeti	0	0,0	9	32,1
Febril konvulziyon	0	0,0	1	3,5

Pyelonefrit tanılı hastalarda ateş %100, kostovertebral açı hassasiyeti %32,1, dizüri %17,8, kusma %14,2, huzursuzluk %10,2, karın ağrısı %25,0, hematüri %3,5, febril konvulziyon %3,5 idi.

Sistit ve pyelonefrit grupları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ateş ve kostovertebral açı hassasiyeti pyelonefrit açısından anlamlı bulundu. ($p<0,001$)

Hastaların tam idrar tetkiklerinde, sistit grubunda 27 hasta lökosit esteraz pozitif, 15 hasta nitrit pozitif, 26 hastada lökositüri saptandı. Piyürisi olmayan iki hastada anlamlı sayıda *E. coli* ve *Klebsiella* etkeni üremesi saptandı. Pyelonefrit grubunda, hastaların tamamında lökosit esteraz pozitif, 13 hastada nitrit pozitif, 25 hastada lökositüri saptandı. Piyürisi olmayan hastaların idrar kültürlerinde anlamlı üremeleri olması nedeniyle çalışmaya dahil edildi. Bu 3 hastada *klebsiella, enterokok* ve *E. coli* üremesi saptanmıştı. *Enterokok, psödomonas* ve *klebsiella* gibi bazı patojenlerin enfeksiyonlarında piyüri olasılığının daha düşük olduğu bilinmektedir. Sistit ve pyelonefrit grubu hastalar lökosit esteraz, nitrit ve piyüri açısından değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı farklılık yoktu. (p:0,332, p:0,435, p:0,831) (Tablo 8)

Tablo 8. Sistit ve pyelonefrit gruplarında lökosit esteraz, nitrit, lökosit sayısı sonuçları

Gruplar	Lökosit Esteraz	Nitrit	Lökosit sayısı
Sistit	%96,4	%53,5	%92,8
Pyelonefrit	%100	%46,4	%89,2

Sistit ve pyelonefrit gruplarındaki beyaz küre ve ortalama trombosit hacmi analizleri tablodaki gibiydi. Beyaz küre değerleri pyelonefritte anlamlı olarak yüksek bulunuyorken, ortalama trombosit hacmi değerleri anlamlı farklılık göstermedi. ($p<0,01$, p:0,480) (Tablo 9)

Tablo 9. Sistit ve pyelonefrit gruplarında beyaz küre ve ortalama trombosit hacmi parametreleri

Gruplar	Beyaz Küre			Ortalama Trombosit Hacmi		
	Ortalama	Standart Sapma	Median	Ortalama	Standart Sapma	Median
Sistit	11075,4	3612,3	10785	9,2	0,8	9,1
Pyelonefrit	15615,7	5768,2	15580	9,4	0,8	9,1

C-Reaktif Protein ortalaması sistit grubunda 8,7, pyelonefrit grubunda 97,6 idi. Pyelonefrit grubunda CRP değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$).

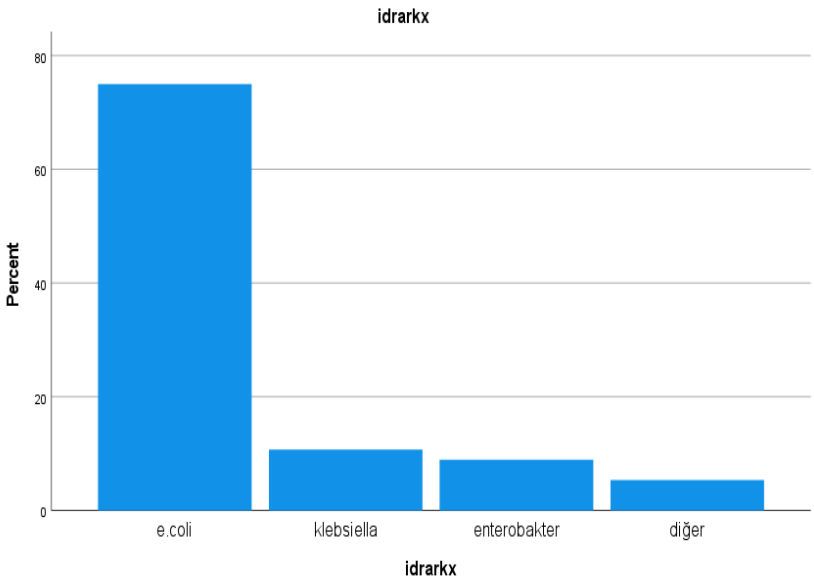
Tablo 10. Sistit ve pyelonefrit gruplarında CRP parametreleri

Gruplar	CRP		
	Ortalama	Standart Sapma	Median
Sistit	8,7	10,5	4,85
Pyelonefrit	97,6	93,1	82

Sistit ve pyelonefrit gruplarında toplamda %76,7'sinde E.coli üremesi saptandı. Her iki grupta da benzer oranlarda E.coli üremesi (%75,0, %78,5) görüldü (Tablo 11) (Şekil 3).

Tablo 11. Sistit ve pyelonefrit gruplarında idrar kültür üreme sonuçları

Gruplar	E. coli		Klebsiella		Enterobakter		Psödomonas	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sistit	21	75,0	2	7,1	4	14,2	1	3,5
Pyelonefrit	22	78,5	4	14,2	2	7,1	0	0,0
TOPLAM	43	76,7	6	10,7	6	10,7	1	1,7



Şekil 3. Hasta gruplarının toplam idrar kültür sonuçları

Hasta gruplarında etyolojik faktörler incelendiğinde, sistit grubunda 3 hastada (%10,7) VUR, 1 hastada nörojenik mesane (%3,5), 1 hastada nefrolitiazis (%3,5) tesbit edildi. 23 hastada (%82,1) etyoloji bulunamadı. Pyelonefrit grubunda ise 5 hastada VUR (%17,8), 5 hastada nefrolitiazis (%17,8), 3 hastada üreteropelvik darlık (%10,7), 1 hastada nörojenik mesane (%10,7) tespit edildi. 14 hastada (%50) etyoloji bulunamadı. Hastaların anjiotensinojen/kreatin, anjiotensinojen düzeyleri etyolojik faktörler açısından değerlendirildi. Ancak etyolojiye bağlı anlamlı yükseklik her iki parametrede de saptanmadı.

Çalışılan idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin oranı değerleri normal dağılım göstermemekteydi. Çalışmamızdaki 3 grubumuz Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında her iki değerde anlamlı yükseklik saptandı. Yapılan post hoc

testinde idrar anjiotensinojen/kreatin oranı, pyelonefrit grubunda, sağlıklı çocuklar grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,003). Ancak sistit grubuyla anlamlı farklılık göstermedi (p:0,999). Sistit grubunda ise sağlıklı çocuk grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,004).

Tablo 12. Üç çalışma grubunda idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin parametre sonuçları

Gruplar	İdrar Anjiotensinojen			İdrar Anjiotensinojen/kreatin		
	Ortalama	Standart Sapma	Median	Ortalama	Standart Sapma	Median
Sistit	37,3	36,57	20,0	0,9	0,88	0,53
Pyelonefrit	25,1	23,3	17,4	0,8	0,83	0,4
Sağlıklılar	15,21	23,27	7,05	0,23	0,40	0,11

Pyelonefrit grubundaki hastalar skar açısından değerlendirildi. Bunlardan 12 hastada skar var iken, 16 hastada skar yoktu. Skar olan ve olmayan gruplar arasında idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin değerleri kaşılaştırıldı. İki grup arasında her iki parametrede de anlamlı farklılık görülmedi (p:0,178, p:0,853) (Tablo 13).

Tablo 13. Üç çalışma grubunda idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin düzeylerinin parametre sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi

	Hasta grubu	Hasta grubu	Ortalama Fark	Standart Sapma	P
İdrar Anjiotensinojen /kreatin	**Sistit**	**Pyelonefrit**	0,028	0,231	0,999
		Sağlıklı Çocuklar	0,641	0,182	0,004
	Pyelonefrit	**Sistit**	-0,028	0,231	0,999
		Sağlıklı Çocuklar	0,613	0,174	0,003
İdrar Anjiotensinojen	**Sistit**	**Pyelonefrit**	12,247	8,203	0,369
		Sağlıklı Çocuklar	22,125	8,044	0,025
	Pyelonefrit	**Sistit**	-12,247	8,203	0,369
		Sağlıklı Çocuklar	9,878	6,038	0,289

Sistit ve pyelonefrit gruplarındaki idrar kültür sonuçlarına göre, idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin değerleri karşılaştırıldı. Enterobakter üreyen grupta anjiotensinojen/kreatin düzeyi, E.coli üreyen gruptaki idrar anjiotensinojen düzeyinden fazla çıkmasına rağmen idrar kültür sonuçlarıyla parametrelerimiz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,190, p:0,645).

Tablo 14. İdrar kültür sonuçlarına göre idrar anjiotensinojen/kreatin, idrar anjiotensinojen değerlerinin karşılaştırılması

	İdrar Kültürü	**N**	**Ortalama**
İdrar anjiotensinojen /kreatin	**E. coli**	42	27,8
	Klebsiella	6	28,5
	Enterobakter	5	37,0
	Diğer	3	24,0
	Toplam	56	100,0
İdrar anjiotensinojen	**E.coli**	42	31,1
	Klebsiella	6	22,3
	Enterobakter	5	20,8
	Diğer	3	16,3
	Total	56	100,0

Anjiotensinojen/kreatin oranının beyaz küre ve CRP ile korelasyon değerlendirmesi yapıldı. Yapılan spearman korelasyon testinde anjiotensinojen/kreatin oranının beyaz küre ve CRP ile anlamlı korelasyon göstermediği saptandı.

Tablo 15. Beyaz küre ve CRP sonuçları ile idrar anjiotensinojen/kreatin sonuçlarının spearman korelasyon testi

			İdrar anjiotensinojen /kreatin	**Beyaz küre**	**CRP**
Spearman Testi	**İdrar anjiotensinojen /kreatin**	**Korelasyon katsayısı**	1,000	0,076	-0,142
		p	.	0,289	0,148
	Beyaz küre	**Korelasyon katsayısı**	0,076	1,000	0,456**
		p	0,289	.	<0,001
	CRP	**Korelasyon katsayısı**	-0,142	0,456**	1,000
		p	0,148	<0,001	.

** Korelasyon, 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

İdrar anjiotensinojen/kreatin oranı, tam idrar tetkiki parametreleriyle çalıştırıldı. Lökosit esteraz, nitrit ve beyaz küre sayısı ile korelasyon testi yapıldı. Ancak TİT verileriyle idrar anjiotensinojen/kreatin oranı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. (Tablo 16)

Tablo 16. TİT beyaz küre, lökosit esteraz, nitrit sonuçları ile idrar anjiotensinojen/kreatin sonuçlarının spearman korelasyon testi

			İdrar anjiotensinojen /kreatin	**TİT Beyaz küre**	**Lökosit esteraz**	**Nitrit**
Spearman Testi	**İdrar anjiotensinojen /kreatin**	**Korelasyon katsayısı**	1,000	-,065	.	-,062
		p	.	,316	.	,325
	TİT beyaz küre	**Korelasyon katsayısı**	-,065	1,000	.	-,157
		P	,316	.	.	,123
	Lökosit esteraz	**Korelasyon katsayısı**	.	.	.	.
		P	.	.	.	.
	Nitrit	**Korelasyon katsayısı**	-,062	-,157	.	1,000
		P	,325	,123	.	.

Sistit ve pyelonefrit gruplarını, idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin bakımından karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptamamamız üzerine, İYE tanılı hastalar ile sağlıklı çocuk ayrımı açısından değerlendirdik. Anlamlı farklılık saptadığımız değerlendirmede (p:0,05), ROC curve analizi yaptık. İdrar yolu enfeksiyonu tanısında, İdrar anjiotensinojen/kreatin oranı 0,2653 cut off değerinde %71 sensitivite, %84 spesifiteye, 0,2254 cut off değerinde %75 sensitivite, %75 spesifiteye sahipti. Bu sonuçlara göre bu belirteçlerin İYE tanısında kullanışlı olabileceği söylenebilir (Tablo 17).

Tablo 17. İdrar anjiotensinojen/kreatin oranının İYE tanısında ROC curve analizi sonuçları

Risk Faktör	**Cutt Off**	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**
İdrar anjiotensinojen/kreatin	0,2653	71	84
	0,2254	75	75

5. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk çağı enfeksiyonları içinde yaygın bir nedendir. İlk 6 yaşta kızlarda İYE prevalansı % 4-8, erkeklerde ise % 1-2 dir (13). Kızların %11'i, erkeklerin ise % 7'si 16 yaşına kadar en az bir kere İYE geçirmektedir (9). İdrar yolu enfeksiyonları, çocukluk çağındaki kızların %3-5, erkeklerin ise %1-2'sini etkilemektedir. Kız çocuklarında daha sık görülmektedir (69). Çalışmamızdaki sistit ve pyelonefrit grubundaki hastaların toplamda %77,3'ü kız hastalardan oluşuyordu. Sistit grubunda kız hasta oranı %85,7 iken, pyelonefrit grubunda %78,5 idi. 3 grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,293).

Çalışmamızda sistit ve pyelonefrit gruplarındaki 6 ay altı 7 hastanın 4'ü erkek 3'ü kızdı. Erkek hastaların tamamı sünnetsizdi. Bu 4 erkek hastanın ikisi sistit, diğer ikisi pyelonefrit grubundaydı. Erkek hastaların dördüde sünnet olmamıştı. Sünnetsiz erkek bebeklerin altı ay altında, kız bebeklere göre İYE'den daha sık etkilendiği bilinmektedir (70).

Alt ve üst İYE ayrımında kullanılan parametrelerden akut faz reaktanları incelendi. Beyaz küre ve CRP değerleri gruplar arası karşılaştırıldı. Pyelonefrit grubunda bu iki veri anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,01 p<0,01). Alt ve üst İYE ayrımı açısından birçok çalışmada araştırılan ancak farklı sonuçlar elde edilmiş olan ortalama trombosit hacim düzeyinin değerlendirmesini yaptığımızda, çalışmamızda anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,696).

İdrar yolu enfeksiyonunun en sık etkenleri gram negatif bakterilerden oluşmaktadır. Bunlar arasında da en sık E. Coli görülmektedir. Gürgöze ve arakadaşlarının yaptığı çalışmada %57 E.coli, %21 Klebsiella, %5 Pseudomonas, %20.8 Enterobacter, %7.5 Stafilokok üremesi saptanmıştır (71). Çetin ve arkadaşlarının antibiyotik direnciyle ilgili yaptıkları çalışmada %45.7 E.coli, %17.3 Klebsiella, %10.4 Proteus, %5.8 Enterokok ve %6.9 Enterobacter üremesi görülmüştür (71). Yurtdışı çalışmalarına bakacak olursak çok merkezli uluslararası bir çalışmaya göre %80 oranında E. coli en sık izole edilen etken olmuştur (72).

Enterobakter ailesi üyeleri (%12.7) ve S. saphrophyticus (%6.3) üreme oranlarıyla E.coli'yi takip etmiştir. Çalışmamızdaki idrar kültür üremelerine baktığımızda ise E.coli %76,7, Klebsiella %10,7, Enterobakter %10,7, Psödomonas %1,7 saptandı. Yapılan çalışmaların hepsinde E.coli en sık izole edilen etken olsada dağılım olarak geniş yelpazede sonuçlar görülmektedir. Bunun sebebi; çalışmalardaki farklı hasta sayıları, hastaların etyolojik faktörlerinin dağılım değişkenliği ve bölgesel olarak antibiyotik direnç durumları olabilir.

Çocukluk çağında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının komplikasyonları ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Bu komplikasyonlar başlıca hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve buna bağlı renal replasman tedavisi ihtiyacıdır. Vezikoüreteral reflü ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, böbrek yetmezliğinin ve malign hipertansiyonun önemli nedenleri arasındadır (73). Vezikoüreteral reflü ve tekrarlayan İYE en sık nedenler arasında yer almasının dışında, son dönem böbrek yetmezliğine gidiş açısından, diğer nedenlerle karşılaştırıldığında daha yavaş seyir göstermektedir. Bu nedenle komplikasyonları azaltmak, tekrarlayan İYE'leri engellemek için bu hastaların erken teşhis edilmesi, sürekli antibiyotik tedavisi ve cerrahi seçenekler açısından yakından izlem gereklidir.

Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt ve İstatistik Kurulu'nun 2020 raporunda çocuk hastalarda son dönem böbrek yetmezliği etiyolojisinde en sık görülen nedenler VUR ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, VUR dışı doğumsal ürolojik anomaliler, primer glomerülonefritler ve nörojenik/non-nörojenik mesane olarak saptanmıştır (73). Yine aynı raporda 2020 yılı sonu itibariyle son dönem böbrek yetmezliği etyoloji dağılımında VUR ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu insidansı hemodiyaliz hasta grubunda %18,63, periton diyaliz hasta grubunda %12,36 olarak bildirilmiştir (73). Bu sonuçlara göre renal replasman tedavisinin engellenebilir nedenleri içinde olan tekrarlayan piyelonefritin tanısı aşamasındaki gelişmeler, komplikasyonlar açısından yüzgüldürücü sonuçlar oluşturacaktır.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hastaların takip, tedavi ve komplikasyon takibi açısından alt ve üst İYE ayrımı anahtar öneme sahiptir. Hali hazırda tanı anında semptom, bulgu ve laboratuvar tetkik sonuçlarına göre alt-üst İYE ayrımı

yapılmaktadır. Ancak halen kullanılmakta olan yöntemlerle alt ve üst İYE ayrımını kesin olarak yapmak mümkün olamamaktadır. Tanı anında sıklıkla 99mTc-DMSA böbrek sintigrafisi kullanılmaktadır. Fakat birçok hastanede bulunmaması ve radyasyon maruziyeti nedeniyle noninvaziv bir biyobelirtecin kullanılması arzu edilmektedir.

Son zamanlardaki çabalar, akut piyelonefritin erken tespiti için, yeni serum ve idrar biyobelirteçlerinin araştırılmasına odaklanmıştır. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Bu çalışmalara göz gezdirecek olursak, serum prokalsitonin ve proinflamatuar sitokinlerle ilgili olarak, alt üst İYE ayrımı ve renal skarla ilişkisine dair birkaç çalışma yapılmıştır (4,74,75). Bunlardan Gürgöze ve arkadaşları yaptıkları çalışmada prokalsitonin, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin 1 beta (IL-1β) düzeylerinin alt üst İYE ayrımında anlamlı bir parametre olabileceğini bildirilmiştir (4). Ancak Krzemien ve arkadaşları, piyelonefrit ve sistit hastalarında idrar IL-6 ve IL-8 atılımında herhangi bir farklılık ortaya koyamamıştır (5). Gürgöze ve arkadaşları, üst üriner sistem enfeksiyonlarının teşhisinde IL-1β'nin sensitivite ve spesifitesini sırasıyla %97 ve %59'a ulaştığını göstermiştir (4). Başka bir çalışmada heparin bağlayıcı proteinle ilgili olarak, idrar IL-6, beyaz kan hücreleri ve nitrit ile karşılaştırıldığında, sistit ve piyelonefrit ayrımında en iyi idrar biyobelirteç olduğu öne sürülmüştür (6). Bir diğer çalışma, alt ve üst İYE ayrımı için üriner ATP üzerinde yapılmıştır. Ancak dizüri ve piyürisi olan hastalarda idrar ATP atılımı yüksek saptanmasına rağmen tanısal olarak anlamlı bir kanıt gösterilememiştir (76). Elastaz alfa (1)-proteinaz inhibitörü ile ilgili yenidoğanlarda yapılan çalışmada İYE tanısı için anlamlı yüksek sonuçlar saptanmış ancak alt üst İYE ayrımıyla ilgili kullanılamayacağı vurgulanmıştır (77). Miyeloperoksidaz, ksantin oksidaz ve laktoferrin ile ilgili yapılan çalışmalar ise İYE teşhisinde yararlılığı gösterilmesine rağmen, sistit pyelonefrit ayrımında anlamlı olmadığı sonucuna varmıştır (78,79). Dünyanın birçok yerinde, çok sayıda marker bu amaçla araştırma konusu olmuştur. Araştırmamızda da intrarenal RAS aktivitesini yansıtan bir marker olarak kabul edilen idrar anjiotensinojen proteini çalışılmıştır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar sistemik dolaşımdaki RAS'tan bağımsız, lokal RAS sistemleri olduğunu ortaya koymuştur (55,56). Kan dolaşımı dışında;

beyin, kalp, adrenal bezler ve böbreklerde lokal RAS sistemleri keşfedilmiştir (56,57). Ancak intrarenal RAS, tüm lokal RAS sistemleri içinde benzersizdir. Çünkü Anjiotensin II üretimi için gereken tüm bileşenler nefron boyunca mevcuttur (80).

Kobori ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, farelere intravenöz olarak insan anjiotensinojeni infüze etti. Sonrasında farelerin idrarlarında insan anjiotensinojeni tespit edilmediğini saptadı (81). Ding ve arkadaşları ise genetiği değiştirilmiş, böbrekte tübüllere insan anjiotensinojeni salgılayan fareler üretti. Bu farelerin idrarlarına baktıklarında bol miktarda insan anjiotensinojen buldu. Ancak sistemik dolaşımda belirgin insan anjiotensinojeni tespit etmedi. İki foton mikroskopisi ile yapılan daha ileri çalışmalar, glomerüler dinamikleri invivo olarak görselleştirdi ve dolaşımdaki insan anjiyotensinojen glomerüler filtrasyonunun, farelerdeki albümin ile karşılaştırıldığında çok daha az olduğunu gösterdi (82). Yapılan çalışmalar plazma anjiyotensinojeninin, moleküler boyutu nedeniyle glomerüler membrandan ihmal edilebilir derecede süzüldüğü sonucuna varılmıştır (58,81). Dolayısıyla idrarda saptanan anjiotensinojenin lokal olarak üretildiği düşünülmüştür. İmmünohistokimya, immüno-elektron mikroskobu ve izotopik olmayan hibridizasyon histokimyası kullanılarak yapılan çalışmalar, böbrekte anjiyotensinojen mRNA ekspresyonunun ve anjiotensinojen proteininin, proksimal tübül hücrelerinde lokalize olduğunu göstermiştir (83,84). Lantelme ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, proksimal tübül hücrelerinde anijiotensinojen metabolitlerinin üretilip, doğrudan tübüler lümene ve renal interstisyuma salgılandığını göstermiştir (85). Kobori ve arkadaşları, böbrek dokularındaki anjiyotensinojen seviyelerini, plazma anjiotensinojeniyle karşılaştırıldığında çok daha düşük bulmuştur (86).

İntrarenal renin varlığı ile ilgili yapılan çalışmada, reninin jukstaglomerüler aparat hücreleri tarafından salgılanıp böbrekte lokal anjiotensin I üretimi için bir yol sağlayan renal interstisyuma iletildiği gösterildi (87). Campbell ve arkadaşları ise böbrek dokusundaki renin aktivitesinin plazma renin aktivitesinin 1000 katından fazla olduğunu gösterdi (88). Böylece bol miktarda renin, anjiotensin I oluşturmak üzere anjiyotensinojeni parçalayabilir. Ayrıca anjiotensin converting enzim (ACE), proksimal ve distal tübüller, böbrek endotel hücreleri ve toplama kanallarında bol

miktarda eksprese edildiği için anjiotensin I böbrekte kolayca anjiotensin II'ye dönüştürülebilir (89–91).

Renal dokulardaki anjiotensin II konsantrasyonları, arteriyel kan akımı tarafından iletilen konsantrasyonlarla açıklanabilecek olandan çok daha fazladır (86,92). Nishiyama ve arkadaşları, ACE inhibitörü renal interstisyel infüzyonu sonrası, renal interstisyel sıvıdaki anjiotensin II seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını gösterdi (93). Bu veriler, anjiotensin II'nin renal interstisyel boşlukta üretildiğini gösterir. Ayrıca proksimal tübüler sıvıdaki anjiotensin II konsantrasyonlarının plazmadakinden 100-200 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (94,95). Bu sonuçlar, anjiotensin II'nin en azından kısmen, proksimal tübülün lümeninde de sentezlendiğini göstermektedir (96,97).

Dolaşımdaki RAS siteminde üretilen anjiotensin II, adrenal bezdeki aT_1 reseptörlerine bağlanarak aldosteron üretimini uyardığı bilinmektedir. Ancak intrarenal RAS sisteminde üretilen anjiotensin II'nin, aldosteron salgılanmasını tetikleyen mekanizması şu ana kadar yapılan çalışmalarda netlik kazanmamıştır (98).

Renal tübüller içinde gelişen bu olaylar, intrarenal RAS sisteminin kan dolaşımındaki RAS'tan bağımsız olarak etki ettiğini düşündürür. Anjiotensinojen, RAS'ın hız sınırlayıcı enzimi olan renin için bilinen tek substrattır ve bu nedenle anjiotensinojen miktarı, doku bazlı anjiotensin II üretimi ve doku RAS aktivitesi miktarı için temel bir belirleyicidir (98). Anjiotensin II, dönüştürücü büyüme faktörü b1'in (transformin growth factor b1) ekspresyonunu indükler. Bu da G1 hücre döngüsü durması, hücresel hipertrofi, protein sentezinin teşviki, proteaz aktivitesinin inhibisyonu ve artmış hücre dışı matris dahil olmak üzere birçok mekanizmayı aktive eder (56). Ayrıca Tip I diyabet, KBY, Henosch Schönlain Pupurası, Diyabetik nefropati, IG A nefropatisi gibi hastalıklardaki RAS aktivasyonunun, bu hastalıkların başlangıç ve ilerlemesinde rol oynadığı bildirilmiştir (61–66).

Bazı hastalıklar üzerinde yapılan intrarenal RAS çalışmalarına bakacak olursak, Tip II diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda, diyabet gelişimi sırasında, yüksek glikozun başlangıçta intrarenal anjiotensinojen seviyelerini artırdığı ve

böbrekte anjiotensin II oluşumuna yol açtığı, daha sonra üretilen anjiotensin II üretimi, böbrekte anjiotensinojenin ve ilişkili anjiotensin II oluşumunun lokal ekspresyonunu dahada uyardığı gösterilmiştir. Bu intrarenal RAS aktivasyonu kısır döngüsünün, diyabetik nefropatinin ilerlemesinde kritik bir faktör olduğu öne sürülmektedir (54,55). Tip I diyabetlilerde yapılan çalışmalarda, prealbuminürik hastalarda idrar anjiotensinojen düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla bariz olarak yüksek gösterildi (99). Zhuang ve arkadaşları ise tip II diyabetli hastalarda, yüksek üriner anjiotensinojen düzeylerinin, albuminüri başlangıcından önce olduğunu göstermiştir (100). Anjiotensinojen bir protein olduğu için, proteinürisi olan hastalarda artmış anjiotensinojen düzeylerinin, plazma proteinlerinin artan atılımının spesifik olmayan bir sonucu olduğu düşünülebilir (99,100). Ancak diyabetli ama normoalbüminürik hastalarda yapılan bir çalışmada, idrar anjiotensinojen ve sodyum atılımlarının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (101). Bu veriler proteinürili hastalarda artmış idrar anjiotensinojen düzeylerinin, proteinürinin spesifik olmayan bir sonucu olarak basitçe açıklanamayacağını göstermiştir. Ayrıca anjiotensin II reseptör blokörü ilaçlarıyla tedavi edilen fareler incelendiğinde, hem anjiotensinojen ekspresyonu hem de anjiotensin II seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, intrarenal anjiotensinojen ve anjiotensin II üretim inhibisyonunun, bu ilaçların renoprotektif etkilerini kısmen açıklayabileceğini düşündürmüştür (9,19,56,57).

Literatürde intrarenal RAS sisteminin, idrar yolu enfeksiyonu ve renal skar üzerine etkilerini inceleyen, çalışmamıza benzerlikleri bulunan iki çalışma mevcuttu. Birincisi üriner anjiotensinojen ve İYE ilişkisini araştıran, Mayumi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (102). Bu çalışmada 4 aydan küçük ateşli hastalarda, sondayla alınan idrar örneklerinde anlamlı üreme görülen 18 hasta ile 11 İYE tanısı olmayan kontrol grubu çalışılmıştı. Spot idrar anjiotensinojen düzeyleri karşılaştırılan çalışmada İYE grubunda anlamlı yükseklik saptanmıştı. Çalışmada İYE olmayan gruptaki hastalar pnömoni, menenjit ve viral enfeksiyon tanılıydılar. Hastaların idrar anjiotensinojen düzeyleri kreatin ile düzeltilmemişti. Sistit pyelonefrit ayrımı yapılmamıştı. Ayrıca sağlıklı bir grupta mevcut değildi. Bizim çalışmamızda da Mayumi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak idrar anjiotensinojen

düzeylerini sistit ve pyelonefrit gruplarında, sağlıklı çocuk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (p:0,01). Çalışmamızda sağlıklı çocuk grubu ile karşılaştırma yapılması, idrar anjiotensinojen düzeylerinin kreatinle düzeltilmiş olması nedeniyle daha sağlıklı sonuçlar elde ettiğimizi düşünmekteyiz. Ancak bizim çalışmamızda 0-17 yaş arası hastalar çalışılmışken, Mayumi ve arkadaşlarının 4 aya kadar olan küçük bir yaş aralığında bu çalışmayı yapmış olması, farklı yaş gruplarında normal değerleri bilmediğimiz için sonuçları daha sağlıklı hale getirmiş olabilir.

Bir diğer benzer çalışmada; Kitao ve arkadaşları, 32 renal skarlı ve 17 skarı olmayan hasta grubu oluşturmuş ve hastaların idrar anjiotensinojen/kreatin değerlerini karşılaştırmıştı (103). Hastaların idrar numuneleri ve böbrek sintigrafisi değerlendirmeleri tanıdan 4 ay sonra yapılmıştı. Ayrıca skarı olan hastalar hafif, orta, ağır şeklinde şiddetine göre sınıflandırılmıştı. Bu hasta grupları karşılaştırıldığında, idrar anjiotensinojen/kreatin düzeyleri, renal skarı olan grupta, skarsız olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştı. Sperman korelasyon testinde idrar anjiotensinojen/kreatin oranı skar şiddeti ile korelasyon göstermişti. Biz çalışmamızda katılımcıları, sağlıklı çocuklar, sistit ve pyelonefrit olarak 3 gruba ayırdık. Hasta gruplarından tanı anında tedavileri başlanmadan önce idrar numunelerini alıp -80 °C'de muhafaza ettik. Pyelonefrit hasta grubumuz içindeki hastaların hepsine tanıdan 4 ay sonra böbrek sintigrafisi çekimi yaptık. Sistit ve pyelonefrit grubu hastaların idrar anjiotensinojen/kreatin oranlarını sağlıklı çocuklara göre anlamlı yüksek bulduk (p:0,004, 0,003). Pyelonefrit grubundaki 28 hastanın 12'sinde skar tespit ettik. Skarlı ve skarsız hastalarda idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin değerlerini karşılaştırdığımızda, her iki grup arasında, her iki parametrede de anlamlı farklılık saptamadık (p:0,178, p:0,853). Ancak pyelonefrit ve sistit grubunda sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Skarlı ve skarsız olan gruplar arası sonuçların bu şekilde çelişmesinin sebebi, bizim çalışmamızda hasta idrar örneklerinin tanı anında, skar değerlendirilmesinin ise 4-6 ay sonra yapılması, Kitao ve arkadaşlarının çalışmasında ise idrar örneklerinin ve skar değerlendirilmesinin tanıdan 4 ay sonrasında yapılmış olması, idrar anjiotensinojen/kreatin oranının ne kadar süre yüksek kaldığının bilinmemesi

olabilir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda anjiotensinojenin idrarda kalış süresiyle ilgili bir bilgi mevcut değildir. Ancak Kitao ve arkadaşlarının çalışmasında tanıdan 4 ay sonra idrar anjiotensinojen/kreatin değerlerini skarlı hastalarda yüksek bulmuş olması, en az 4 ay idrarda yüksek kalabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle geçirilmiş pyelonefrit veya skar oluşumu açısından değerli bir parametre olabileceği düşünülebilir. Ayrıca bu çalışmada ve bizim çalışmamızda hastaların daha önceden skarı olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmalarda skar var olarak değerlendirdiğimiz hastalar eğer eski skarları nedeniyle gruplara dahil edilmişse yanlış sonuçların ortaya çıkmasına yol açmış olabiliriz.

Çalışmamızda sistit ve pyelonefrit grubu hastaların idrar anjiotensinojen düzeyi ve idrar anjiotensinjen/kreatin oranını sağlıklı çocuk grubuyla kıyasladığımızda anlamlı yüksek sonuç bulmuştuk. Ancak sistit ve pyelonefrit gruplarını karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptamadık (p:0,999). Güncel bilgiler ışığında sistit tanılı hastalarda idrar anjiotensinojen/kreatin oranının yüksek olmasını destekleyen bir çalışma mevcut değildir. Ancak çalışmamızda sistit grubumuza dahil ettiğimiz 28 hastadan hiçbirinde daha önceden skarı olup olmadığı bilgisine sahip olmadığımızdan daha önceden skarları mevcut olan veya pyelonefrit geçirmiş olan hastalar, çalışmamıza sistit geçirdiği için dahil olmuş ve yüksek sonuçlar elde etmiş olabiliriz. İdrar anjiotensinojen üretimini artıran yani intrarenal RAS sistemini aktifleştiren durumlar ve hastalıklarla ilgili bir çok çalışma yapılmaktadır. Ancak halen idrar anjiotensinojen düzeyini artıran tüm durumlar hakkında bilgi sahibi değiliz. Bu nedenle çalışma sonuçları tartışmaya açıktır.

Tüm bu sonuçlar alt ve üst İYE ayrımı için anlamlı bir sonuç olmasada İYE tanısı açısından anlamlı olabileceğini düşünüdürebilir. Yaptığımız ROC curve analizinde, İYE tanısı açısından, idrar anjiotensinojen/kreatin oranı 0,2653 cut off değerinde %71 sensitivite, %84 spesifiteye, 0,2254 cut off değerinde %75 sensitivite, %75 spesifiteye sahipti. Bu sonuçlara binaen spot idrar anjiotensinojen/kreatin oranı İYE tanısında bir marker olarak kullanılabilir diye düşünmekteyiz. Daha önceden skar durumu bilinen hastalarda yapılacak çalışmalar ise sistit pyeonefrit ayrımı açısından daha farklı sonuçlar elde etmemizi sağlayabilir.

6. SONUÇ

1- İdrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin düzeylerini sistit ve pyelonefrit hasta gruplarında karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulamadık (p:0,999). Bu sonuç, alt ve üst İYE ayrımında idrar anjiotensinojen düzeylerinin yararlı bir marker olmadığına işaret etmektedir.

2- İdrar yolu enfeksiyonu tanısında, idrar anjiotensinojen/kreatin oranı 0,2653 cut off değerinde %71 sensitivite, %84 spesifiteye, 0,2254 cut off değerinde %75 sensitivite, %75 spesifiteye sahipti. Bu sonuçlar, bu markerların İYE teşhisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

3- Belirli yaş grubunda, tanı öncesi skar durumları bilinen hastalarda, tanı anı ve sonrasında belirli aralıklarla alınan numunelerde, idrar anjiotensinojen ve idrar anjiotensinojen/kreatin düzeylerine ait bir çalışmanın daha anlamlı sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. J Pediatr (Rio J). 2020;96:65-79.
2. Goonasekera CDA, Barratt TM, Dillon MJ, Shah V, Wade AM. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. The Lancet. 1996;347(9002):640-3.
3. (NAPRTCS) NAPRTCS. 2008 Annual report. The EMMES Corporation Rockville, MD; 2008.
4. Gürgöze MK, Akarsu S, Yilmaz E, Gödekmerdan A, Akça Z, Çiftçi I, vd. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. Pediatric Nephrology. 2005;20(10):1445-8.
5. Krzemień G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Karpińska M, Sieniawska M, vd. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. Med Sci Monit. 2004;10(11):CR593-7.
6. Kjölvmark C, Påhlman LI, Åkesson P, Linder A. Heparin-binding protein: a diagnostic biomarker of urinary tract infection in adults. Içinde: Open forum infectious diseases. Oxford University Press; 2014. s. ofu004.
7. Kunin CM, Zacha E, Paquin Jr AJ. Urinary-Tract Infections in Schoolchildren: Prevalence of Bacteriuria and Associated Urologic Findings. New England Journal of Medicine. 1962;266(25):1287-96.
8. Roberts KB, Subcommittee on Urinary Tract Infection SC on QI and M. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. C. 128, Pediatrics. American Academy of Pediatrics Elk Grove Village, IL, USA; 2011. s. 595-610.
9. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. BMJ Clin Evid. 2015;2015.

10. Meadow SR, White RHR, Johnston NM. Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham schoolchildren. I—Pyuria and bacteriuria. Br Med J. 1969;3(5662):81-4.

11. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. Arch Dis Child. 2009;94(2):144-7.

12. Practice parameter: the diagnosis and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children treatment. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics. 1999;103(4):843-52.

13. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155(1):60-5.

14. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry B v, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. JAMA. 2007;298(2):179-86.

15. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(10):1153-64.

16. Tanaka ST, Brock JW. Pediatric urologic conditions, including urinary infections. Medical Clinics. 2011;95(1):1-13.

17. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. Emergency Medicine Clinics. 2011;29(3):637-53.

18. Afzal N, Qadir M, Qureshi S, Ali R, Ahmed S, Ahmad K. Urinary tract infection presenting as jaundice in neonates. Journal of Pakistan Medical Association. 2012;62(7):735.

19. Romańczuk W, Korczawski R. Chronic constipation: a cause of recurrent urinary tract infections. Turk J Pediatr. 1993;35(3):181-8.

20. Nielubowicz GR, Mobley HLT. Host–pathogen interactions in urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2010;7(8):430-41.

21. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. Pediatric Nephrology. 2014;29(7):1139-49.

22. Svanborg C. Urinary tract infections in children: microbial virulence versus host susceptibility. Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX. 2013;205-10.

23. Edén CS, Jodal U, Hanson LA, Lindberg U, Åkerlund AS. Variable adherence to normal human urinary-tract epithelial cells of Escherichia coli strains associated with various forms of urinary-tract infection. The Lancet. 1976;308(7984):490-2.

24. Xie B, Zhou G, Chan SY, Shapiro E, Kong XP, Wu XR, vd. Distinct glycan structures of uroplakins Ia and Ib: structural basis for the selective binding of FimH adhesin to uroplakin Ia. Journal of Biological Chemistry. 2006;281(21):14644-53.

25. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated Escherichia coli and prevents E. coli from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(13):9924-30.

26. Leffler H, Edén CS. Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for Escherichia coli attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating human erythrocytes. FEMS Microbiol Lett. 1980;8(3):127-34.

27. Pålsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. Immunology. 2004;113(2):153-62.

28. Horwitz MA, Silverstein SC. Influence of the Escherichia coli capsule on complement fixation and on phagocytosis and killing by human phagocytes. J Clin Invest. 1980;65(1):82-94.

29. Garcia EC, Brumbaugh AR, Mobley HLT. Redundancy and specificity of Escherichia coli iron acquisition systems during urinary tract infection. Infect Immun. 2011;79(3):1225-35.

30. Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. Infect Immun. 2004;72(6):3179-86.

31. Ragnarsdottir B, Fischer H, Godaly G, Grönberg-Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D, vd. TLR-and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections. Eur J Clin Invest. 2008;38:12-20.

32. Ragnarsdóttir B, Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host–pathogen interaction in urinary tract infections. Pediatric Nephrology. 2012;27(11):2017-29.

33. Frendéus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. J Exp Med. 2000;192(6):881-90.

34. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. J Infect Dis. 2007;195(8):1227-34.

35. López Sastre JB, Ramos Aparicio A, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Crespo Hernández M. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. Pediatric Nephrology. 2007;22(10):1735-41.

36. Goldman M, Lahat E, Strauss S, Reisler G, Livne A, Gordin L, vd. Imaging after urinary tract infection in male neonates. Pediatrics. 2000;105(6):1232-5.

37. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):417-22.

38. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. Içinde: Seminars in nephrology. Elsevier; 2009. s. 349-59.

39. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. Pediatric Clinics. 2006;53(3):379-400.

40. Feld LG, Mattoo TK. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children. Pediatr Rev. 2010;31(11):451-63.

41. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LMD. Pediatric urinary tract infections. Pediatric Clinics. 2001;48(6):1441-59.

42. Evans JHC. Investigation of urinary tract infection in children. Current Paediatrics. 2006 Ağu 1;16(4):248-53.

43. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, Hewitt I, Kausman J, Kennedy S, vd. KHA-CARI guideline: diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. Nephrology. 2015;20(2):55-60.

44. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(4):240-50.

45. Huicho L, Campos-Sanchez M, Alamo C. Metaanalysis of urine screening tests for determining the risk of urinary tract infection in children: CME REVIEW ARTICLE. Pediatr Infect Dis J. 2002;21(1):1-11.

46. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. Pediatrics. 1999;104(5):e54-e54.

47. HOBERMAN A, WALD ER, Penchansky L, Reynolds EA, Young S. Enhanced urinalysis as a screening test for urinary tract infection. Pediatrics. 1993;91(6):1196-9.

48. Liang T, Schibeci Oraa S, Rebollo Rodríguez N, Bagade T, Chao J, Sinert R. Predicting urinary tract infections with interval likelihood ratios. Pediatrics. 2021;147(1).

49. Powell HR, McCredie DA, Ritchie MA. Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection. Arch Dis Child. 1987;62(2):138-40.

50. Coulthard MG. Using urine nitrite sticks to test for urinary tract infection in children aged< 2 years: a meta-analysis. Pediatric Nephrology. 2019;34(7):1283-8.

51. Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol. 2010;183(4):1296-302.

52. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, vd. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. Eur J Pediatr. 2021;180(3):663-74.

53. Huang HP, Lai YC, Tsai IJ, Chen SY, Tsau YK. Renal ultrasonography should be done routinely in children with first urinary tract infections. Urology. 2008;71(3):439-43.

54. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. Hypertension. 2002;39(2):316-22.

55. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? Circulation. 1994;89(1):493-8.

56. Kagami S. Involvement of glomerular renin− angiotensin system (RAS) activation in the development and progression of glomerular injury. Clin Exp Nephrol. 2012;16(2):214-20.

57. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Markowska A, Albertin G, Nussdorfer GG. Role of adrenal renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion in sodium-restricted rats. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2000;278(6):E1027-30.

58. Kobori H, Ozawa Y, Suzaki Y, Prieto-Carrasquero MC, Nishiyama A, Shoji T, vd. Young Scholars Award Lecture: Intratubular angiotensinogen in hypertension and kidney diseases. Oxford University Press; 2006.

59. Kobori H, Ozawa Y, Satou R, Katsurada A, Miyata K, Ohashi N, vd. Kidney-specific enhancement of ANG II stimulates endogenous intrarenal angiotensinogen in gene-targeted mice. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2007;293(3):F938-45.

60. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Urinary excretion of angiotensinogen reflects intrarenal angiotensinogen production. Kidney Int. 2002;61(2):579-85.

61. Suzaki Y, Ozawa Y, Kobori H. Intrarenal oxidative stress and augmented angiotensinogen are precedent to renal injury in Zucker diabetic fatty rats. Int J Biol Sci. 2007;3(1):40.

62. Kobori H, Navar LG. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of intrarenal renin-angiotensin system in chronic kidney disease. Int Rev Thromb. 2011;6(2):108.

63. Kobori H, Urushihara M. Augmented intrarenal and urinary angiotensinogen in hypertension and chronic kidney disease. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2013;465(1):3-12.

64. Nishiyama A, Konishi Y, Ohashi N, Morikawa T, Urushihara M, Maeda I, vd. Urinary angiotensinogen reflects the activity of intrarenal renin–angiotensin system in patients with IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26(1):170-7.

65. Mao YN, Liu WEI, Li YG, Jia GC, Zhang Z, Guan YJ, vd. Urinary angiotensinogen levels in relation to renal involvement of Henoch-Schonlein purpura in children. Nephrology. 2012;17(1):53-7.

66. Suzue M, Urushihara M, Nakagawa R, Saijo T, Kagami S. Urinary angiotensinogen level is increased in preterm neonates. Clin Exp Nephrol. 2015;19(2):293-7.

67. Shah N, Dhar D, Mohammed FEZ, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, vd. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. J Hepatol. 2012;56(5):1047-53.

68. Konda R, Orikasa S, Sakai K, Ota S, Kimura N. The distribution of renin containing cells in scarred kidneys. J Urol. 1996;156(4):1450-4.

69. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. Pediatrics. 2021;147(2).

70. Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. Acta Paediatr. 1998;87(5):549-52.

71. AYDIN SA, ÇAKIR N, Küçükbayrak B. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Abant Tıp Dergisi. 2013;2(2):95-101.

72. Kahlmeter G. The ECO• SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens—interim report. Journal of Antimicrobial chemotherapy. 2000;46(suppl_1):15-22.

73. TÜRKİYE'DE NEFROLOJİ, DİYALİZ VE TRANSPLANTASYON. ankara; 2020.

74. Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. Pediatric nephrology. 2002;17(6):409-12.

75. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jiménez O, vd. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(5):438-42.

76. Gill K, Horsley H, Kupelian AS, Baio G, de Iorio M, Sathiananamoorthy S, vd. Urinary ATP as an indicator of infection and inflammation of the urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms. BMC Urol. 2015;15(1):1-9.

77. Fretzayas A, Moustaki M, Gourgiotis D, Bossios A, Koukoutsakis P, Stavrinadis C. Polymorphonuclear elastase as a diagnostic marker of acute pyelonephritis in children. Pediatrics. 2000;105(2):e28-e28.

78. Ciragil P, Kurutas EB, Miraloglu M. New markers: urine xanthine oxidase and myeloperoxidase in the early detection of urinary tract infection. Dis Markers. 2014;2014.

79. Arao S, Matsuura S, Nonomura M, Miki K, Kabasawa K, Nakanishi H. Measurement of urinary lactoferrin as a marker of urinary tract infection. J Clin Microbiol. 1999;37(3):553-7.

80. Ingelfinger JR, Zuo WM, Fon EA, Ellison KE, Dzau VJ. In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An

hypothesis for the intrarenal renin angiotensin system. J Clin Invest. 1990;85(2):417-23.

81. Kobori H, Nishiyama A, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Urinary angiotensinogen as an indicator of intrarenal angiotensin status in hypertension. Hypertension. 2003;41(1):42-9.

82. Nakano D, Kobori H, Burford JL, Gevorgyan H, Seidel S, Hitomi H, vd. Multiphoton imaging of the glomerular permeability of angiotensinogen. Journal of the American Society of Nephrology. 2012;23(11):1847-56.

83. Darby IA, Sernia C. In situ hybridization and immunohistochemistry of renal angiotensinogen in neonatal and adult rat kidneys. Cell Tissue Res. 1995;281(2):197-206.

84. Kamiyama M, Garner MK, Farragut KM, Sofue T, Hara T, Morikawa T, vd. Detailed localization of augmented angiotensinogen mRNA and protein in proximal tubule segments of diabetic kidneys in rats and humans. Int J Biol Sci. 2014;10(5):530.

85. Lantelme P, Rohrwasser A, Gociman B, Hillas E, Cheng T, Petty G, vd. Effects of dietary sodium and genetic background on angiotensinogen and renin in mouse. Hypertension. 2002;39(5):1007-14.

86. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. Pharmacol Rev. 2007;59(3):251-87.

87. Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. Physiol Rev. 1990;70(4):1067-116.

88. Campbell DJ, Lawrence AC, Towrie A, Kladis A, Valentijn AJ. Differential regulation of angiotensin peptide levels in plasma and kidney of the rat. Hypertension. 1991;18(6):763-73.

89. Komlosi P, Fuson AL, Fintha A, Peti-Peterdi J, Rosivall L, Warnock DG, vd. Angiotensin I conversion to angiotensin II stimulates cortical collecting duct sodium transport. Hypertension. 2003;42(2):195-9.

90. Rosivall L, Navar LG. Effects on renal hemodynamics of intra-arterial infusions of angiotensins I and II. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 1983;245(2):F181-7.

91. Casarini DE, Boim MA, Stella RC, Krieger-Azzolini MH, Krieger JE, Schor N. Angiotensin I-converting enzyme activity in tubular fluid along the rat nephron. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 1997;272(3):F405-9.

92. Ingert C, Grima M, Coquard C, Barthelmebs M, Imbs JL. Contribution of angiotensin II internalization to intrarenal angiotensin II levels in rats. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2002;283(5):F1003-10.

93. Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Renal interstitial fluid angiotensin I and angiotensin II concentrations during local angiotensin-converting enzyme inhibition. Journal of the American Society of Nephrology. 2002;13(9):2207-12.

94. Braam B, Mitchell KD, Fox J, Navar LG. Proximal tubular secretion of angiotensin II in rats. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 1993;264(5):F891-8.

95. Seikaly MG, Arant BS, Seney FD. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. J Clin Invest. 1990;86(4):1352-7.

96. Hiranyachattada S, Harris PJ. Modulation by locally produced luminal angiotensin II of proximal tubular sodium reabsorption via an AT1 receptor. Br J Pharmacol. 1996;119(4):617-8.

97. Quan A, Baum M. Endogenous production of angiotensin II modulates rat proximal tubule transport. J Clin Invest. 1996;97(12):2878-82.

98. Roksnoer LCW, Verdonk K, van den Meiracker AH, Hoorn EJ, Zietse R, Danser AH. Urinary markers of intrarenal renin-angiotensin system activity in vivo. Curr Hypertens Rep. 2013;15(2):81-8.

99. Saito T, Kobori H, Urushihara M, Kotani Y, Kagami S. Increased urinary angiotensinogen is precedent to increased urinary albumin in patients with type 1 diabetes. Am J Med Sci. 2009;338(6):478-80.

100. Zhuang Z, Bai Q, Lata A, Liang Y, Zheng D, Wang Y. Increased urinary angiotensinogen precedes the onset of albuminuria in normotensive type 2 diabetic patients. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(9):11464.

101. Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, YORGANCIGİL B, YAYLI G. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında Escherichia coli ve antibiyotik direnci. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;13(2):12-6.

102. Mayumi R, Murano Y, Yokota R, Nakao A, Miyazaki N, Hara T, vd. Urinary angiotensinogen in pediatric urinary tract infection. Pediatrics International. 2019;61(7):712-4.

103. Kitao T, Kimata T, Yamanouchi S, Kato S, Tsuji S, Kaneko K. Urinary biomarkers for screening for renal scarring in children with febrile urinary tract infection: pilot study. J Urol. 2015;194(3):766-71.