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

AKUT PYELONEFRİT TANILI HASTALARDA SERUM VE İDRAR PERİOSTİN VE İDRAR EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR DÜZEYLERİNİN RENAL SKAR İLE OLAN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Merve AKÇAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan DÖNERAY

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Merve AKÇAY	**Sınav tarihi:** 29 / 01 / 2024
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof. Dr. Hakan DÖNERAY	
Tezin Konusu ve Başlığı : Akut Pyelonefrit Tanılı Hastalarda Serum ve İdrar Periostin ve İdrar Epidermal Growth Faktör Düzeylerinin Renal Skar ile İlişkisi **Belirlenme Tarihi** :30.06.2021	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Tez çalışmasının oy birliği ile kabulüne onay verilmiştir.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zerrin ORBAK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Hakan DÖNERAY	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Zafer BIÇAKÇI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Başkanlığı'nın 23.06.2022 tarihli yazısı ile ''Akut Pyelonefrit Tanılı Hastalarda Serum ve İdrar Periostin ve İdrar Epidermal Growth Faktör Düzeylerinin Renal Skar ile İlişkisinin Araştırılması'' konulu tez çalışmasının araştırma görevlisi Dr. Merve AKÇAY tarafından yapılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş. 30.06.2022 tarihli, 609 sayılı 85 numaralı kararı ile etik kurullara uygun görülmüştür.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanımı 2
2.2. Prevelans 2
2.3. Etiyoloji 2
2.4. Patojenez 3
2.5. Klinik Belirtiler 4
2.6. Laboratuvar 5
2.7. Radyolojik Değerlendirme 7
2.7.1. Ultrasonografi 7
2.7.2. 99mTc-Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi 8
2.7.3. Voiding Sistoüreterografi. 8
2.7.4. Sistoskopi 9
2.8. Tanı 9
2.9. Ayırıcı Tanı 9
2.9.1. Asemptomatik Bakteriüri 10
2.9.2. Vulvovajinitler 10
2.9.3. Üretrit 10
2.9.5. Diğer Durumlar 10
2.10. Tedavi 11
2.11. Profilaksi 12
2.12. Komplikasyonlar 12

2.13. Akut Pyelonefrit ve Renal Skar 13
2.14. Periostin 14
2.14.1. Periostinin Yapısı ve Tanımı 14
2.14.2. Böbrekte Periostin Ekspresyonu 16
2.14.3. Böbreklerde Periostin İşlevi 17
2.15. Epidermal Büyüme Faktörü 19
2.15.1. Epidermal Büyüme Faktörünün Yapısı ve Etki Mekanizması 19
2.16. Epidermal Büyüme Faktörünün Böbrek ile İlişkisi 19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 21
3.1. Olgular ve Çalışma Planı 21
3.1.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması 21
3.1.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması 22
3.2. Verilerin Kaydedilmesi 22
3.3. Antropometrik Öçlümler 23
3.3. Örneklerin Toplanması 23
3.4. Parametrelerin Ölçümü ve Analiz Tayin Yöntemleri 24
3.5. İstatistiksel Analiz 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 36
6. SONUÇLAR 40
KAYNAKLAR 43

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma grubunda fizik muayenede ölçülen ateş değeri (ortalama±SD) ve saptanan bulgular (n=41) 26

Tablo 2. Çalışma grubunda serum BUN, Cr, Na, K, Ca, P, ALP, PTH ve 25OHD düzeyleri (ortalama±SD) 27

Tablo 3. Çalışma grubunda plazma lökosit sayısı, CRP düzeyi, idrar lökosit ve eritrosit sayısı [ortalama±SD ve median (minumum-maksimum)] ve idrar lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği (n=41) 27

Tablo 4. Çalışma grubunda idrar kültüründe saptanan bakteriler (n=41) 28

Tablo 5. Çalışma grubunda voiding sistoürethrografi bulguları (n=25) 28

Tablo 6. Hasta grubunda akut pyelonefrit için hazırlayıcı nedenler (n=41) 29

Tablo 7. Hasta grubunda tedavide kullanılan antibiyotikler (n=41) 29

Tablo 8. Çalışma ve kontrol gruplarında takvim yaşı, antropometrik ölçümler ve kan basıncı değerleri (ortalama±SD)..... 30

Tablo 9. Çalışma ve kontrol gruplarında plazma periostin düzeyi; idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar periostin/idrar kreatinin, idrar EGF/ idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranları [median (minumum-maksimum)] 30

Tablo 10. Çalışma grubunda voidingsistoüreterogram ile tespit edilen vesikoüreteral reflü sonucuna göre plazma periostin düzeyleri; idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar periostin/idrar kreatinin, idrar EGF/idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranları [median (minumum-maksimum)]..... 31

Tablo 11. Çalışma grubunda DMSA sintigrafisi ile tespit edilen böbrek skarı sonucuna göre plazma periostin düzeyleri; idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar periostin/idrar kreatinin, idrar EGF/idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranları [median (minumum-maksimum)]..... 32

Tablo 12. Çalışma grubunda böbrek skarı saptanan çocukların kendi sağlıklı kontrolleri ile olan karşılaştırılmaları 33

Tablo 13. Çalışma grubunda böbrek skarı saptanmayan çocukların kendi sağlıklı kontrolleri ile olan karşılaştırılmaları 34
Tablo 14. Binary lojistik regresyon analizinde böbrek skarı ile plazma periostin düzeyi arasındaki ilişki 34
Tablo 15. Böbrekte skar yokluğunun tespitinde plazma periostin düzeyinin tanısal değeri 35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Renal skar ile oluşan inflamatuvar yanıtlar. 14
Şekil 2. Periostin işlevinin şematik gösterimi. 15
Şekil 3. Böbrekte skar yokluğunun tespitinde plazma periostin düzeyinin ROC eğrisi. 35

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AAP : Amerikan Pediatri Akademisi

APN : Akut pyelonefrit

ARY : Akut renal yetmezlik

BMP : Kemik morfogenetik protein

CPS : Kanada Pediatri Derneği

CRP : C reaktif protein

CTGF : Bağ dokusu büyüme faktörü

DMSA : Teknesyum -99m işaretli dimerkaptosüksinik asit sintigrafisi

EAU : Avrupa Üroloji Derneği

ECM : Ekstraselüler matriks

EGF : Epidermal Büyüme Faktörü

ESPU : Avrupa Pediatrik Üroloji Derneği

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

IL : İnterlökin

İYE : İdrar yolu enfeksiyonu

KBH : Kronik böbrek hastalığı

OSF-2 : Osteoblast spesifik faktör 2

PDGF : Trombosit türevli büyüme faktörü

RAAS : Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin

TGF-β1 : Transforme edici büyüme faktör beta 1

TMP-SMX : Trimetoprim-sülfametoksazol

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VSUG : Voiding Sistoüreterografi

VUR : Vezikoureteral reflü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecimin her aşamasında çokça emeği geçen, bana yol gösterip örnek olan, uzmanlık eğitimim boyunca kendisinin bilgi ve tecrübesinden çokça yararlandığım, her zaman desteklerini esirgemeyen çok kıymetli saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Hakan DÖNERAY'a

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren, deneyimlerini aktaran, her zaman desteğini yanımda hissettiğim, örnek aldığım Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Zerrin ORBAK'a

Uzmanlık eğitimim ve tıp eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, her daim desteklerini hissettiğim, yetişmemde ve eğitim sürecimi tamamlamamda çok büyük emekleri olan, hep saygı ve sevgi ile anacağım Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı üyeleri olan çok kıymetli hocalarıma

Tıp eğitim sürecimde beni pediatrist olmaya imrendiren, uzmanlık eğitimim sürecinde bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda örnek aldığım, zorluklarla mücadelede yanımda hissettiğim, Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Handan ALP'a

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında bana destek veren ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Muhammet ÇELİK'e

Asistanlığım sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, zorlu ve yorucu asistanlık döneminde desteklerini her zaman hissettiğim çok değerli asistan arkadaşlarıma

Hayatım boyunca hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, beni en güzel şekilde yetiştiren, başarılarımın gizli kahramanları, haklarını asla ödeyemeceğim annem Hatice AKÇAY, babam Mecit AKÇAY'a, ablam, abilerim ve ailelerine, her zaman neşe kaynağım olan yeğenlerime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve AKÇAY

ÖZET

Akut Pyelonefrit Tanılı Hastalarda Serum ve İdrar Periostin ve İdrar Epidermal Growth Faktör Düzeylerinin Renal Skar İle Olan İlşkisinin Araştırılması

Amaç: Deneysel çalışmalarda doku hasarının neden olduğu bağ dokusu kaynaklı periostin üretiminin inflamatuvar süreci ilerlettiği ve periostin ile ilişkili hücre apopitozuna ve fibrozise yol açtığı gösterilmiştir. Buna göre, plazma ve idrar periostin düzeyleri böbrek skarını belirlemede bir belirteç olabilir. Erişkin böbrek hastalarında ve çocukların doğumsal üriner sistem patolojilerinde idrar periostin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, plazma periostin düzeyini araştıran çalışmalar oldukça yetersizdir. Buna ek olarak, literatürde akut piyelonefrit (APN) tanılı çocuklarda plazma ve idrar periostin düzeyini araştıran bir çalışma yoktur.

Böbrek tübülus epitel hücrelerinde üretilen epidermal büyüme faktörü (EGF)'nün böbrek hasarına karşı koruyucu mekanizmalarda rol aldığı gösterilmiştir. Bu bilgiye göre, idrar EGF düzeyi, böbrek dokusunun maruz kaldığı hasarı ön görmede yararlı bir belirteç olabilir. Böbrek skarı saptanan erişkin ve çocuklarda idrar EGF düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, literatürde APN tanılı çocuklarda idrar EGF düzeyini araştıran bir çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı, APN tanılı çocuklarda plazma ve idrar periostin düzeylerini ve idrar EGF düzeyini sağlıklı çocuklar ile karşılaştırmak ve bu belirteçlerin böbrek skarını belirleme gücünü saptamaktır.

Materyal ve Metot: Akut piyelonefrit tanılı ve takvim yaşı 3 ay-18 yaş arasında olan hastalar çalışma grubunu oluştururken, bu çocuklarla aynı cinsiyet ve benzer yaştaki sağlıklı çocuklar kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubundaki çocuklar böbrek skarı varlığı ve yokluğuna göre iki alt gruba ayrıldı. Tüm çocukların antropometrik ölçümleri yapıldı. Kan basınçları kaydedildi. Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda plazma ve idrar periostin düzeyleri ve idrar EGF düzeyi ölçüldü.

Bulgular: Çalışma 41 APN tanılı hasta çocuk ve 41 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 82 çocukla tamamlandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında antropometrik ölçümler ve kan basıncı değerleri bakımından fark yoktu (p>0.05). Çalışma grubunda kontrol grubuna göre plazma periostin ve idrar EGF düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilirken (sırasıyla, p=0,027 ve p=0,001), idrar periostin düzeyinin; idrar periostin/kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla, p=0.003, p=0.004 ve p=0.001). Plazma periostin düzeyinin böbrek skarı varlığında böbrek skarı yokluğuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0.024). Plazma periostin düzeyinin böbrek skarı olan alt grupta kendi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunurken (p=0.048), böbrek skarı olmayan alt grupta kendi kontrol grubundan farklı olmadığı bulundu (p>0.05). Regresyon analizinde böbrek skarı yokluğu ile plazma periostin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı (B=-0.098, OR=0.906, p=0.041). Plazma periostin düzeyi için 21.80 ng/ml'lik kesme değerin böbrekte skar yokluğunun tespitinde en yüksek duyarlılık (%89) ve özgüllük (%43) değerlerine sahip olduğu tespit edildi (p=0.025).

Sonuç: Çalışmamızın bulguları plazma periostin düzeyinin sağlıklı çocuklara göre APN tanılı çocuklarda ve böbrek skarı olmayan hastalara göre böbrek skarı olan hastalarda azaldığını ve böbrek skarı gelişimini öngörmede yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: plazma periostin, idrar periostin, idrar epidermal büyüme faktörü, akut piyelonefrit, çocuklar

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Serum and Urine Periostin and Urine Epidermal Growth Factor Levels and Renal Scarring in Patients Diagnosed With Acute Pyelonephritis

Aim: Experimental studies have shown that connective tissue-derived periostin production caused by tissue damage promotes the inflammatory process and leads to periostin-related cell apoptosis and fibrosis. Accordingly, plasma and urine periostin levels may be a marker in determining renal scar formation. It has been shown that urinary periostin levels increase in adult kidney patients and children with congenital urinary system pathology. However, studies investigating plasma periostin levels are quite insufficient. Additionally, there is no study in the literature investigating plasma and urine periostin levels in children diagnosed with acute pyelonephritis (APN).

Epidermal growth factor (EGF), produced in renal tubule epithelial cells, has been shown to play a role in protective mechanisms against kidney damage. According to this information, urinary EGF level may be a useful marker in predicting damage to kidney tissue. Urinary EGF levels have been shown to decrease in adults and children with renal scarring. However, there is no study in the literature investigating urinary EGF levels in children diagnosed with APN.

The aim of this study is to compare plasma and urine periostin levels and urine EGF levels in children diagnosed with APN with healthy children and to determine the power of these markers to detect renal scarring.

Material and Methods: While the study group consisted of the patients diagnosed with APN and whose chronological age was between 3 months and 18 years, the control group consisted of healthy children of the same gender and similar age as these patients. The children in the study group were divided into two subgroups according to the presence or absence of renal scarring. Anthropometric measurements were taken for all children. Blood pressures were recorded. Plasma and urine periostin levels and urine EGF levels were measured in children in the study and control groups.

Results: The study was completed with a total of 82 children, 41 patients diagnosed with APN and 41 healthy children. There was no difference in anthropometric measurements and blood pressure values between the study and control groups (p>0.05). While plasma periostin and urine EGF levels were significantly lower in the study group than in the control group (p=0.027 and p=0.001, respectively), urine periostin level; urine periostin/creatinine and urine [(periostin/creatinine)/(EGF/creatinine)] ratios were found to be significantly higher (p=0.003, p=0.004, and p=0.001, respectively). Plasma periostin level was found to be significantly lower in the presence of renal scarring than in the absence of renal scarring (p=0.024). While the plasma periostin level in the subgroup with kidney scarring was found to be significantly lower than its own control group (p=0.048), it was determined that the subgroup without kidney scarring was not different from its own control group (p>0.05). In regression analysis, a significant relationship was found between the absence of renal scarring and plasma periostin level (B=-0.098, OR=0.906, p=0.041). It was determined that the cut-off value of 21.80 ng/ml for plasma periostin level had the highest sensitivity (89%) and specificity (43%) values in detecting the absence of scarring in the kidney (p=0.025).

Conclusion: The findings of our study suggest that plasma periostin level is decreased in children diagnosed with APN compared to healthy children and in patients with renal scarring compared to the patients without renal scarring, and that plasma periostin level may be a useful marker in predicting the development of renal scarring.

Key Words: plasma periostin, urine periostin, urine epidermal growth factor, acute pyelonephritis, children

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pyelonefrit (APN), böbrek parankiminin genellikle bakterilerden kaynaklanan akut bir enfeksiyonu olarak tanımlanır. Tekrarlayan APN atakları böbrek skarının gelişimine neden olabilir. Böbrek skarının kan basıncında yükselme ve son dönem böbrek yetersizliği ile sonuçlanan komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Perisotin, molekül ağırlığı 90 kilo Dalton olan bir proteindir. Deneysel çalışmalarda doku hasarından kaynaklanan bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin bağ dokusunda periostin üretimini arttırarak bir taraftan periostin ile ilişkili inflamatuvar süreci ilerlettiği, diğer taraftan periostin ile ilişkili hücre apopitozuna ve fibrozise yol açtığı gösterilmiştir. Buna göre, plazma ve idrar periostin düzeyleri böbrek skarını belirlemede bir belirteç olabilir. Erişkin böbrek hastalarında ve çocukların doğumsal üriner sistem patolojilerinde idrar periostin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, plazma periostin düzeyini araştıran çalışmalar oldukça yetersizdir. Buna ek olarak, literatürde APN tanılı çocuk hastalarda plazma ve idrar periostin düzeyini araştıran bir çalışma yoktur.

Epidermal büyüme faktörü (EGF), hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını, çoğalmasını ve hücre göçünü uyaran bir mikroproteindir. Epidermal büyüme faktörünün böbrek tübülus epitel hücrelerinde üretildiği ve böbrek hasarına karşı koruyucu mekanizmalarda rol aldığı gösterilmiştir. Bu bilgilere göre, idrar EGF düzeyi, böbrek dokusunun maruz kaldığı hasarı ön görmede yararlı olabilir. Böbrek skarı saptanan erişkin ve çocuk hastalarda idrar EGF düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, literatürde APN tanılı çocuklarda idrar EGF düzeyini araştıran bir çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı, APN tanılı çocukların idrar EGF düzeylerini; plazma ve idrar periostin düzeylerini sağlıklı çocuklar ile karşılaştırmak ve bu belirteçlerin böbrek skarını belirleme gücünü saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanımı

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardandır(1, 2). Enfeksiyon üst idrar yolunda olursa piyelonefrit olarak adlandırılırken, alt idrar yolunda olursa sistit olarak adlandırılır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda klinik belirti ve bulgulara göre piyelonefrit ve sistit tanılarını birbirinden ayırt edebilmek güç olabilir(3, 4). Pratik açıdan bakıldığında, bu iki durum İYE çatısı altında birlikte ele alınmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonları sık görülür, tekrarlayabilir ve bazı komplikasyonlara yol açabilir. Bu yüzden klinisyenlerin İYE'nin yönetiminde hâlen ciddi güçlükleri bulunmaktadır(5, 6). İYE ile ilişkili morbiditeyi en aza indirgemek için hızlı tanı ve uygun tedavi oldukça önemlidir(7).

2.2. Prevelans

Yaşamın ilk yılında İYE insidansı kız çocuklarda yaklaşık %0,7 olup, sünnetsiz erkeklerde bu oran 2,7'dir.Yaşamın ilk iki ayındaki ateşli bebeklerde İYE insidansı kız çocuklarda yaklaşık %5 olup, sünnetsiz erkeklerde ise %20 civarındadır(8–10). İlk 6 ay boyunca, sünnet yapılmamış erkek çocukların İYE'ye yakalanma riskinin 10 ile 12 kat artığı gösterilmiştir(3, 9, 11). Yenidoğan döneminde prematüre bebekler, term bebeklere oranla daha sık İYE geçirmektedir(8). Bir yaşından sonra, kız çocukların İYE geçirme olasılıkları erkek çocuklardan çok daha fazladır(8, 12). İdrar yolu enfeksiyonu en sık olarak yaşamın ilk yılında ve tuvalet eğitimi dönemine karşılık gelen 2 ile 4 yaşları arasında görülür(1, 2, 4). Genel olarak nüks etme oranı %30-50'dir(1, 13). Tekrarlayan İYE kızlarda daha sıktır(14).

2.3. Etiyoloji

Bağırsak florasına ait mikroorganizmalar İYE'nin en sık etkenleridir. Escherichia coli, çocuklarda tespit edilen İYE'nin %80-90'ından sorumludur(1, 8, 15–17). Diğer organizmalar arasında Enterobacter türleri, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus spp. ve Serratia spp. bulunur(3, 11,

15, 17–21). Yenidoğan bebeklerde diğer mikroplara göre Streptococcus agalactiae daha sık görülür(4). Cinsel olarak aktif kız ergenlerde Staphylococcus saprophyticus çok daha yaygındır ve İYE'nin ≥ %15'ini oluşturmaktadır(8). Anatomik, nörolojik veya fonksiyonel olarak idrar yolu anomalisi olan veya bağışıklık sistemi düşük olan çocuklarda, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridians ve Streptococcus agalactiae sorumlu patojenlerdir(18, 20, 22–24). Mycobacterium tuberculosis ve Streptococcus pneumoniae, İYE'nin nadir bakteriyel nedenlerindendir(25, 26). Adenovirüs, enterovirüs, ecovirüs ve coxsackie gibi viral ajanlar da İYE' den sorumlu olabilir. Virüs kaynaklı İYE genellikle alt üriner sistemle sınırlıdır(8, 15). Adenovirüsler hemorajik sistit yapabilir(27). Candida spp., Cryptococcus neoformans ve Aspergillus spp gibi mantarlar İYE'nin nadir nedenlerindendir. Bu etkenler genellikle kalıcı idrar sondası olan, idrar yollarında anomali saptanan, uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan veya bağışıklık sistemi düşük olan çocuklarda saptanmaktadır(15, 27).

2.4. Patojenez

İdrar yolu enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu (%91-96), periüretral bölgeden köken alan bakterilerin retrograd yolla üretradan mesaneye ve üst üriner sisteme ulaşması ile oluşur(4, 9, 15, 28). Üriner sistemde enfeksiyon yapma potansiyeli olan etkenlerin periüretral bölgede kolonize olması, İYE gelişimi için önemli bir predispozan faktör olarak kabul edilmektedir(29). Kızlarda İYE'nin daha sık görülmesi, erkek üretrasına göre dişi üretrasının daha kısa olmasından ve erkek perine bölgesine göre dişi perine bölgesindeki bağırsak patojenlerinin daha yoğun olmasından kaynaklanır(9). Vajina pH değerinin alkali olması, mikroorganizmaların vajinal hücrelere yapışkanlığının artması ve servikovajinal mukus içindeki antikor titresinin düşük olması kadınlarda perinedeki patojenlerin kolonizasyonunu artıran faktörlerdir(5, 6). Erkek çocuklarda prepisium bakteri kolonizasyonunu arttırır ve İYE için bir risk faktörüdür Üriner kateterizayon işlemleri sırasında da etkenler üriner sisteme ulaşabilir(4). Vücuttaki bir enfeksiyon odağından etkenlerin hematojen yolla yayılmasına bağlı olarak İYE meydana gelebilir ve böyle bir durum yaşamın ilk birkaç aylık döneminde daha sık görülür(29, 30). İdrar yolu enfeksiyonlarının büyük bir kısmı

alt üriner sistemde görülürken, çok az kısmı üst üriner sistemde(pyelonefrit) görülür(17). Akut pyelonefrit(APN)'in neden olduğu yoğun inflamatuvar yanıt böbrek dokusunda skar gelişimine neden olabilir(15).

2.5. Klinik Belirtiler

İdrar yolu enfeksiyonu ile ilgili belirti ve bulgular yenidoğan döneminde silik veya nonspesifiktir. İdrar yolu enfeksiyonu olan yenidoğanların kliniğinde hipotermi/hipertermi, periferik dolaşım yetersizliği, uykuya eğilim, irritabilite, apne, nöbet veya metabolik asidoz gibi sepsis düşündüren belirti ve bulgular görülebilir(6, 12). Beslenememe, zayıf emme, kusma, yetersiz kilo alımı veya uzamış sarılık klinik tabloya eşlik edebilir(12, 18). Kötü kokulu idrar, İYE'de nadiren görülür ancak varlığı İYE için önemli bir bulgudur. İdrar yolu enfeksiyonu olan yenidoğanların sespsis olma olasılığı yüksektir. Bu durum yenidoğanlarda İYE'nin hematojen yolla oluştuğunu düşündürmektedir. Hastalarda nadiren septik şok gelişebilir(18).

Yaşamın ilk iki yılında İYE için en yaygın belirti açıklanamayan ateştir(8, 10, 18, 30). Bu bulgu söz konusu yaş grubunda İYE'nin tek belirtisi de olabilir. İştahsızlık, kusma, kötü beslenme, tekrarlayan karın ağrısı, büyümede duraklama ve sinirlilik, diğer yaş gruplarında görülen nonspesifik belirti ve bulgulardır(6, 9, 31, 32). Bebek bezi değiştirme sıklığında artma ya da azalma, pis kokulu idrar, idrar yaparken huzursuzluk veya ağrı İYE için daha özgül olan belirti ve bulgulardır(5, 33). İdrar akımında azalma, nörojenik mesane veya erkek çocuklarada görülen posterior üretral valv gibi alt idrar yollarındaki bir tıkanıklığı düşündürebilir(18). Sürekli idrar damlatma veya bebek bezinin sürekli ıslak olması, İYE için hazırlayıcı bir faktör olan ektopik üreter varlığını akla getirmelidir.

İki yaşından sonra İYE için belirti ve bulgular daha belirgindir. Piyelonefrit düşündüren belirti ve bulgular: ateş, titreme, kusma, halsizlik, yan ağrısı, sırt ağrısı ve kostovertebral açı hassasiyetidir(1, 6). Buna karşılık, alt üriner sistem enfeksiyonunu düşündüren belirti ve bulgular: karın ağrısı, dizüri, idrarın sık yapılması, aniden idrar yapma arzusu, idrar bulanıklığı, idrarın kötü kokması, nokturnal enürezisin yeniden başlaması ve suprapubik bölgedeki hassasiyettir(1, 6, 8, 34). İdrara sık çıkma veya

aniden idrar yapma arzusu olmadan dizürinin olması, sistitin eşlik etmediği bir üretriti düşündürebilir(13).

2.6. Laboratuvar

İdrar yolu enfeksiyonu şüphesi olan çocuklarda tam idrar tetkiki ile beraber idrar kültürü istenmelidir. İdrar yolu enfeksiyonu için altın standart tanı yöntemi kantitatif idrar kültürüdür(33). Bebeklerin perine bölgesine steril bir idrar torbası yapıştırılarak idrar numunesi alınabilir. Bu yol ile idrar örneğinin elde edilmesindeki en büyük avantaj yöntemin kolay ve invaziv olmamasıdır(19, 27). Bununla birlikte, özellikle kız ve sünnetsiz erkek çocuklarda torba ile alınan idrar örneği periüretral flora ile kontamine olabilir(10, 28). Torbayla alınan idrar kültüründe üreme olmaması İYE tanısını dışlatırken, üreme olması tanı koydurtmaz. Çünkü bu yöntemde yanlış pozitiflik oranı %30-75 kadar yüksektir. Böyle bir durumda kontamine veya kolonize olmamış bir idrar örneğinin elde edilebilmesi için ya bir idrar sondası kullanılarak veya suprapubik aspirasyon yapılarak doğrudan mesane içi idrar örneği elde edilmeli ve bu örnekten yapılan idrar kültürü sonucu takip edilmelidir(19, 27, 35, 36).

Mesane kateterizasyonu, idrar örneğinin temini için rutin olarak önerilen bir yöntem değildir(5). Bebeklerde, idrarını tutamayan veya akut olarak hasta olan çocuklarda kontamine veya kolonize olmamış bir idrar örneği almak için suprapubik aspirasyon oldukça yararlı bir yöntemdir(22, 36).

Santrifüj edilmiş bir idrar örneğinden hazırlanan bir preperat ışık mikroskopu kullanılarak 40’lık bir büyütme alanında incelenir. Lökosit sayısının 5 veya üzerinde bulunması piyüri varlığını gösteren altın standart bir bulgudur(8, 13, 15, 19, 37). Bununla birlikte, piyüri varlığı İYE tanısını koydurtmaz(38, 39). Piyüri varlığının İYE için özgüllüğü %81 ve duyarlılığı %73'tür(40). Buna karşılık, tek bir idrar örneğinde piyüri yokluğu da İYE'yi dışlatmaz. Bu yüzden İYE şüphesi olan hastalarda seri idrar tetkiki ile piyüri varlığının gösterilmesi önerilmektedir(41).

Aşağıda steril piyüri sebepleri sunulmaktadır(6, 8).

1- Anaerobik bakterilere bağlı enfeksiyon
2- Tüberküloz
3- Viral patojenler
4- Kimyasal veya alerjik inflamasyon
5- Ağır egzersiz
6- Servikal veya vajinal sekresyon
7- Kawasaki hastalığı
8- Kristalüri
9- Apandisit
10- Bölgesel enterit
11- Glomerülonefrit ve interstisyel nefrit

Lökosit esteraz nötrofillerde bulunan bir enzimdir ve idrardaki nötrofillerin parçalanması ile idrara geçer(17). Bir idrar test çubuğu yardımı ile idrar örneğindeki varlığı kolaylıkla tespit edilebilir. Enzimin pozitif olarak saptanması piyürinin varlığını gösterir(40, 42). Kawasaki hastalığı, akut gastroenterit ve hiperkalsiüri ile ilişkili durumlarda da idrarda lökosit bulunabilir ve lökosit esteraz pozitif olarak saptanabilir. Bu yüzden idrar örneğindeki her lökosit esteraz pozitifliği İYE için tanısal değildir(1, 35, 36). Buna karşılık, günlük idrar hacminin arttığı durumlarda idrardaki lökosit konsantrasyonu azalır ve lökosit esteraz yanlış negatif bulunabilir(11). Bu testin özgüllüğü %78 ve duyarlılığı %83'tür(42).

E. coli, Klebsiella ve Proteus gibi mikroorganizmalar idrarda bulunan nitratın nitrite indirgenmesini sağlıyan enzimlere sahiptir. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için en az 4 saatlik bir süre gereklidir. İdrarda nitrit varlığı idrar test çubuğu yardımı ile gösterilebilir. İdrarda nitritin pozitif bulunması, yukarıda adı geçen patojenlerin varlığını düşündürür(43, 44). Nitrit pozitifliğinin özgüllüğü yaklaşık %98 ve duyarlılığı %53'tür(35, 42). Diyet ile alınan nitrat miktarının yetersiz olması, mesanenin sık boşaltılması nedeni ile kimyasal reaksiyonun gerçekleşmesi için gereken sürenin kısalması (<4 saat), idrarda nitratı nitrite indirgeyemeyen bakterilerin (örn: Pseudomonas spp., Enterococcus spp) bulunması, bakteri metabolizmasını bozan

bir antibiyotiğin kullanılması, fazla sıvı alımı ile idrarın dilüe olması ve askorbik asit kullanılması idrar nitritinin yanlış olarak negatif bulunmasına yol açabilir(19, 36, 45).

Lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızında artma, CRP yüksekliği, idrar lökosit sayısında artma ve idrarda lökosit silendirlerinin görülmesi APN ile ilişkili laboratuvar bulgularıdır(44, 46). Bununla birlikte, belirtilen testlere ait özgüllüğün düşük olduğu ve bu testlerin alt İYE'yi APN'den tam olarak ayırt edemediği unutulmamalıdır(47). İdrar yolu enfeksiyonu düşünülen bir çocukta serum prokalsitonin düzeyinin yüksek bulunması, klinik tablonun APN ile ilişkili olma olasılığını arttırır(47–50). Klinik ve laboratuvar bulgular sepsisi düşündürmüyorsa, görünüm toksik değilse ve hemodinami stabil ise kan kültürünün alınmasına genellikle gerek yoktur(11).

2.7. Radyolojik Değerlendirme

2.7.1. Ultrasonografi

İdrar yolu enfeksiyonu tanılı çocukların radyolojik incelemesi yapılırken, radyasyon maruziyeti en aza indirilmelidir. Böbrekler ve mesaneye yönelik ultrasonografi (USG), üriner sistemi görüntülemek için tercih edilen ilk radyolojik yöntemdir(6). Ultrasonografi girişimsel olmayan, kolaylıkla uygulanabilen ve radyasyon maruziyeti gerektirmeyen bir işlemdir(35). Böbrek ve mesanenin USG ile muayenesinde böbreklerin boyutları, şekilleri ve birbirlerine göre pozisyonları; böbrek parankim yapısı; üreterlerin duplikasyon ve dilatasyonları; obstrüktif üropati ve mesanenin yapısal anomalileri görüntülenebilir(6, 10). Bir böbrek USG, ekojenitelerin derecesi, kortikomedüller farklılığın belirginleşmesi, jeneralize böbrek hastalığı veya bölgesel yaralanma ve doku hasarı hakkında yararlı bilgiler sağlayabilir(51). Ayrıca renal veya perirenal apse veya piyonefroz tespit edilebilir ve böbrek skarı riski tahmininde kullanılabilir(51, 52). Bununa birlikte, üriner USG'nin üriner enfeksiyonun yerini lokalize etmede veya çift toplayıcı ürner sistemi veya vezikoüreterik reflüyü ortaya çıkarmada yararlı olmadığı unutulmamalıdır(2, 7, 10).

İdrar yolu enfeksiyonunun tespit edildiği aşağıdaki durumlarda böbrek ve mesaneye yönelik bir USG yapılmalıdır(10, 31, 52).

1- Ateşli İYE geçiren 2 yaş altındaki çocuklar
2- Tekrarlayan İYE saptanan herhangi bir yaştaki çocuklar
3- Karın içi kitle, anormal işeme şekli, hipertansiyon ve hematüri gibi sıradışı birliktelikler
4- Standart antimikrobiyal tedaviye yanıt alınamayan durumlar
5- Aile öyküsünde böbrek veya ürolojik hastalık bulunan çocuklar

2.7.2. 99mTc-Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi

99mTc-Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) kullanılarak yapılan böbrek sintigrafisi ile APN'nin neden olduğu böbrek skarı saptanabilir(4, 53–55). Sintigrafik madde hastaya verildikten sonra görüntüler elde edildilir. Fizyolojik şartlarda radyoizotopun böbrek dokusunda homojen bir biçimde tutulmuş (dağılmış) olması beklenir. Buna karşılık, böbrek tutulumunda azalma olması, APN veya böbrek skarı ile ilişkili bir patolojiyi düşündürmelidir(9, 52). Görüntüleme sırasında hasta düşük dozda radyasyona maruz kalır. Ayrıca yöntemin maliyeti yüksektir. Bu yüzden rutin kullanımı önerilmemektedir(17). National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzuna göre, İYE'nin karın içi kitle, anormal işeme şekli, hipertansiyon ve hematüri gibi sıradışı birlikteliğinin saptandığı 3 yaş altındaki çocuklarda ve tekralayan İYE'li her yaştaki çocuklarda İYE'den 4-6 ay sonra böbrek DMSA sintigrafisinin yapılması önerilmektedir(56). Bir DMSA böbrek sintigrafisi APN'yi tanımak için kullanılıyorsa, hastalığın akut döneminde yapılması gerekirken, böbrek skarını tanımak için kullanılıyorsa enfeksiyondan 4-6 ay sonra yapılması gerekir(1).

2.7.3. Voiding Sistoüreterografi.

Voiding sistoüreterografi (VSUG), vezikoüreteral reflü (VUR) tanısında kullanılan radyolojik bir yöntemdir(28, 36, 52, 53, 57). Bu işlem sayesinde VUR'un derecesi saptanabildiği gibi, posterior üretral valv, üreterosel, obstrüktif üropatiler ve tüm üriner sisteme ait anomaliler (üretra ve üreter anomalileri; mesanenin divertikülü veya trabekülasyonu) görüntülenebilir. İdrar yolu enfeksiyonu olan çocukların %25-30'unda VUR'un mevcut olduğu gösterilmiştir(52). Voiding sistoüreterografi invaziv ve maliyetlidir. Ayrıca işlem sırasında radyasyon maruziyeti vardır(52). Ateşli ilk İYE

geçiren çocuklarda böbrek ve mesaneye yönelik yapılan USG ile skar, obstrüktif üropatiyi düşündüren hidronefroz ve yüksek dereceli VUR yoksa; büyüme geriliği, hipertansiyon, yüksek ateş (sıcaklık ≥ 39°C) ve idrar kültüründe E. coli dışı bir patojen üremesi gibi sıradışı bir durum varsa, VSUG'nin yapılmasına gerek yoktur(10, 36, 42, 52, 58). Buna karşılık, iki veya daha fazla ateşli İYE geçiren çocuklarda VSUG yapılmalıdır(36, 52).

2.7.4. Sistoskopi

Vezikoüreteral reflü derecesi şiddetli olan, reflü derecesi orta olup konservatif tedaviye yanıt vermeyen ve yapılan radyolojik görüntülemelerde duplike toplayıcı sistem, üreterosel, üretral obstrüksiyon veya nörojenik mesane ile ilgili şüpheli bulgular saptanan çocuklarda sistoskopi yapılmalıdır(54).

2.8. Tanı

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) kılavuzuna göre, 2-24 aylık çocukların laboratuvar sonuçlarında idrar test çubuğu ile lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, idrar mikroskopisinde piyüri veya bakteriüri varlığı ve mesane kateterizasyonu veya suprapubik aspirasyon yöntemi ile elde edilen idrar kültüründe ≥50.000cfu/ml üropatojen üremesi İYE tanısını koydurur(42, 58). Kanada Pediatri Derneği (CPS) kılavuzuna göre, idrar test çubuğu ile lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği ve idrar kültüründe tek bir üropatojenin üremesi (orta akım idrar örneği ile ≥100.000cfu/ml, mesane kateterizasyonu ile ≥50.000cfu/ml ve suprapubik aspirasyon ile herhangi bir sayıdaki koloni) İYE tanısı için yeterlidir(11). Avrupa Üroloji Derneği (EAU)/Avrupa Pediatrik Üroloji Derneği (ESPU) kılavuzuna göre, idrar kültüründe üreyen üropatojen kolonin sayısının mesane kateterizasyonu ile 1.000 cfu/ml veya suprapubik aspirasyon ile bir koloni olması İYE tanısını koydurur(22).

2.9. Ayırıcı Tanı

İdrar yolu enfeksiyonu ile karışabilen durumlar aşağıda özetlenmiştir.

2.9.1. Asemptomatik Bakteriüri

Bakterilerin idrar yolunda belirti vermeden veya inflamasyon oluşturmadan kolonize olmasıdır(22).

2.9.2. Vulvovajinitler

Bu klinik durum dizüri yakınmasına neden olabilir ve genellikle İYE ile birliktedir(11, 41).

2.9.3. Üretrit

Puberteye girmemiş kızlarda, perine bölgesinin yeterli ve uygun olarak temizlenmemesi ve üretranın tahrişe neden olan kimyasal maddelere maruz bırakılması dizüri yakınmasına yol açabilen durumlardır(11, 41).

2.9.4. Sıkışma Sendromu ve Disfonksiyonel İşeme

Aniden idrar yapma arzusu; gündüz ve gece idrar kaçırma bu bozukluğun temel belirtilerdir. Bu çocuklarda İYE daha sık görülmesine rağmen, İYE olmadan da işeme disfonksiyonu ile ilişkili belirtiler genellikle vardır. Pozitif bir idrar kültürü ile kanıtlanmış bir İYE'nin başarılı bir şekilde tedavi edilmesinden sonra söz konusu belirtilerin sebat etrmesi durumunda sıkışma sendromu veya disfonksiyonel işeme düşünülmelidir.

2.9.5. Diğer Durumlar

Yukarıdakilere ek olarak ayırıcı tanıda aşılama sonrası ateş, üriner sistem taş hastalığı, yabancı cisim, Kawasaki hastalığı, apandisit, A grubu streptokok enfeksiyonları, orşit ve adölesan kızlarda görülebilen pelvik enfeksiyon akılda tutulmalıdır(3, 35).

2.10. Tedavi

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu tedavisine başlarken, öncelikle yanlış tutum ve davranışlar düzeltilmelidir. İdrar tutma alışkanlığına son verilmeli ve mesanenin 1,5-2 saatte bir boşaltılması sağlanmalıdır. Sıvı alımı yeterli olmalı ve uygun bir genital temizlik yapılmalıdır. Konstipasyon ve disfonksiyonel işeme gibi İYE için hazırlayıcı bir durum varsa tedavi edilmelidir(59, 60).

İdrar yolu enfeksiyonu tanısını destekleyen klinik ve laboratuvar bulgularının varlığında idrar kültürü sonucu beklenirken, klinik tabloyu düzeltmek için ampirik antibiyotik tedavisi gerekebilir(5, 7, 9, 22, 35, 61). Buna karşılık, mevcut bulgular asemptomatik bakteriüri ile uyumlu ise tedavi gerekli değildir(6, 27, 62). Ampirik antibiyotik kullanılacaksa, seçilen antibiyotik başta E. coli ve gram pozitif koklar olmak üzere gram negatif çomakları da kapsayacak bir spektruma sahip olmalıdır(7). Bu yüzden dar spektrumlu antibiyotikler tercih edilmemelidir(11).

Çocukların akut komplikasyonsuz İYE tedavisinde sefiksim, sefdinir ve sefuroksim gibi sefalosporinler yanı sıra siprofloksasin, nitrofurantoin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX), ampisilin, amoksisilin ve amoksisilin-klavulanat gibi antibiyotikler ampirik olarak kullanılabilir(11, 35, 53, 59, 63).

Amerikan Pediatri Akademisi kılavuzuna göre, hem sistit hem de APN'yi içeren İYE tedavisinde oral veya parenteral yolla verilen antibiyotiklerin tedavi etkinliği birbirine eşittir(42, 59). Bununla birlikte, parenteral antibiyotik tedavisi aşağıdaki durumlarda önerilmektedir(6, 52).

1- Takvim yaşı ≤ 2 ay ve görünümü toksik olan bebekler
2- Hemodinamimin bozuk olması
3- Bağışıklığın baskılandığı durumlar
4- Oral yolun tolere edilememesi veya oral tedaviye yanıt alınamaması

Tedavide antibiyotiklerin kullanım süresi tartışmalıdır(22). Genellikle alt İYE için 5-7 günlük ve APN için 7-10 günlük bir antibiyotik tedavisi önerilmektedir(7, 20,

39, 63, 64). Hastanın oral yolu tolere edebilmesi ve son 24 saatte ateş saptanmaması halinde, tedavinin başında parenteral yolla verilen antibiyotikler kesilerek toplam tedavi süresi oral yolla verilen bir antibiyotik ile tamamlanabilir(51).

2.11. Profilaksi

Tedaviye uyumun kötü olması, tedavinin yetersiz olması, bakteri direnci ve idrar akımını engelleyen anatomik bozuklukların ve özellikle VUR'un varlığı, tekrarlayan İYE'nin en önemli nedenleridir(64, 65). Vezikoüreteral reflü derecesi şiddetli olan veya tekrarlayan İYE'ye sahip olan çocuklarda, oral yolla ve sürekli olarak günde bir kez düşük doz nitrofurantoin (1 ila 2 mg/kg) veya TMP-SMX (1 ila 2 mg/kg TMP ve 5 ila 10 mg/kg SMX) verilmesi İYE'ye yönelik etkin bir profikalsi sağlar. Takvim yaşı 6 haftadan küçük olan bebeklerde nitrofurantoin ve TMP-SMX önerilmemektedir.Bu bebeklere 6 haftalık olana kadar oral yolla amoksisilin (20 mg/kg/ gün) veya sefaleksin 10 mg/kg verilebilir.(7, 42, 52).

Ebeveynler ve çocuklar, perine bölgesinin uygun ve yeterli temizliği konusunda eğitilmelidir(1). Sünnetsiz erkek bebeklerde İYE riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, yenidoğan döneminde rutin sünnet önerilmemektedir. Tuvalet eğitimi ile normal bir dışkılama alışkanlığı oluşturulmalı ve konstipasyon varsa tedavi edilmelidir(1, 6, 59, 65). Ebeveynler, tekrarlayan İYE'ye yönelik olarak belirti ve bulgular hakkında bilgilendirilmelidir(65).

2.12. Komplikasyonlar

Bebeklik döneminde İYE geçirmiş olmak, çocukluk çağında tekrarlayan karın ağrısı için bir risk faktörüdür(66). İdrar yolu enfeksiyonlarına sepsisin eşlik etmesi, nadir bir durum değildir(18). Akut piyelonefrit tanılı küçük çocuklarda yüksek ateşe bağlı febril konvülsiyon görülebilir (65, 66). İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklarda elektrolit düzensiliği ve asit baz denge bozuklukları oluşabilir. İdrar yolu enfeksiyonu için hazırlayıcı bir üriner anomaliye sahip çocuklarda APN'nin bizzat kendisi ve tedavide kullanılan nefrotoksik antibiyotikler böbrek yetmezliğine neden olabilir(4). Böbrek hipoplazisi, böbrek skarı oluşumunun en önemli ve en sık nedenidir(1, 17).

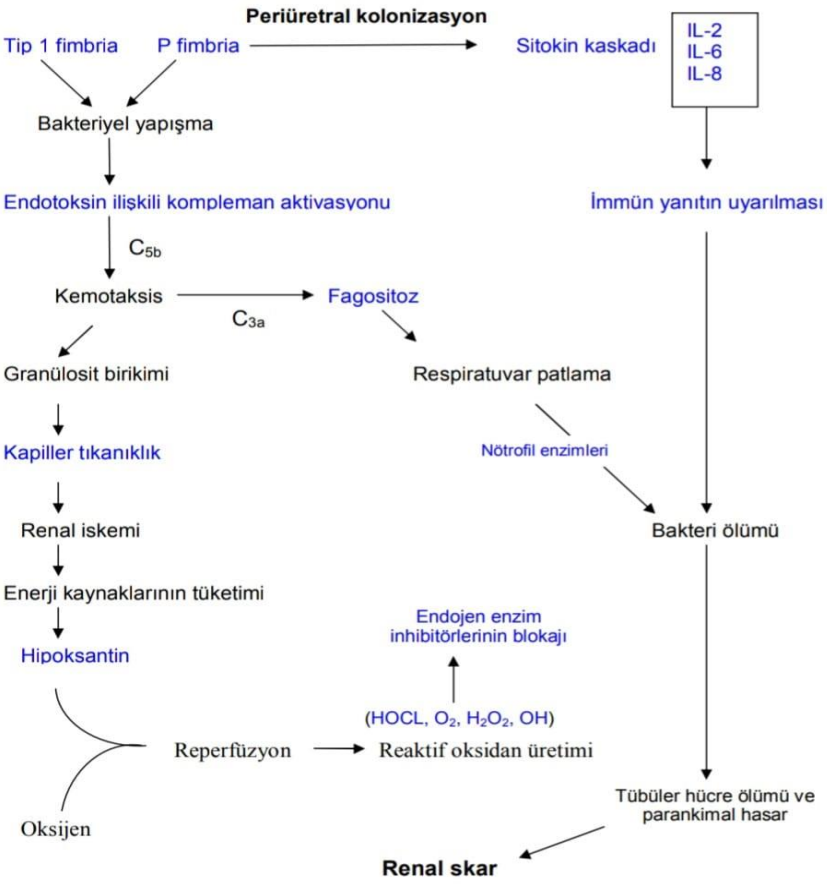
Vezikoüreteral reflü derecesinin şiddeti ve üriner sistemde obstrüksiyon varlığı böbrek skarı ile ilişkili olan diğer durumlardır(1, 17). Bununla birlikte, ilk kez semptomatik APN geçiren kızların %5'inde ve erkeklerin %13'ünde böbrek skarı geliştiği gösterilmiştir(6, 9, 14). Bebeklik döneminde APN geçirme, APN atak sayısı, antibiyotik tedavisine geç başlama, bakteri virülansının yüksekliği ve bireysel duyarlılık böbrek skarının gelişimine zemin hazırlayan diğer faktörlerdir(15, 35, 52, 65, 67). Geçirilen ilk İYE sırasında ateşin ≥39°C olması, VUR varlığı, prokalsitonin yüksekliği, C-reaktif protein (CRP) düzeyinin >40mg/l olması ve bazı VEGF ve TGF-β1 genlerine ait polimorfizmler İYE ile ilişkili böbrek skarını tahmin etmede kullanılan belirteçlerdir(8, 15, 68–70). Böbrek skarı saptanan çocukların yaklaşık %10'unda ergenlik veya erken yetişkinlik dönemlerinde hipertansiyon gelişmektedir(9, 11). Bununla ilişkili olarak, böbrek skarı olan kadınlar gebelik toksemisi için yüksek risk altındadır. Böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı, APN ile ilişkili böbrek skarının bir sonucudur(9, 31). Akut piyelonefrit için uygulanan antibiyotik tedavisinden sonra renal apse, piyonefroz, amfizematöz piyelonefrit ve ksantogranülomatöz piyelonefrit gibi daha nadir komplikasyonlar gelişebilir(4, 51).

2.13. Akut Pyelonefrit ve Renal Skar

Genellikle bakterilerin neden olduğu böbrek parankiminin enfeksiyonuna APN denir. Bakterilerin böbrek parankimine ulaşması ile inflamasyon başlar. İnflamatuvar sürecin sonucunda böbrek skarı ve bununla ilişkili hipertansiyon ve kronik böbrek yetersizliği gibi komplikasyonlar gelişebilir(71).

Akut pyelonefrit varlığı DMSA sintigrafisi ile gösterilebilir. DMSA'da böbrek skarı, APN'li hastaların yalnızca %20-40'ında tespit edilebilir(66). Akut pyelonefritten sonra böbrek skarının gelişiminde hangi fizyopatolojik mekanizmaların rol aldığı tam olarak aydınlatılamamıştır(72). Bununla birlikte, gelişen güçlü inflamatuvar yanıtın önce böbrek hasarına neden olduğu ve ardından tüm sürecin böbrek skarı ile sonuçlandığı düşünülmektedir(73). Bu noktada, böbrek skarının gelişmemesi için bağışıklık sisteminin uygun ve yeterli çalışması oldukça önemlidir. İnflamatuvar yanıt içinde bakteriyel endotoksinlerin etkisi ile kompleman sisteminin aktive olması, fagositoz, lizozomal enzim üretimi, nötrofil kemotaksisi, iskemi-

reperfüzyon hasarı ve reaktif oksijen radikallerinin sentezlenmesi yer alır (Şekil 1)(74).



Şekil 1. Renal skar ile oluşan inflamatuvar yanıtlar.

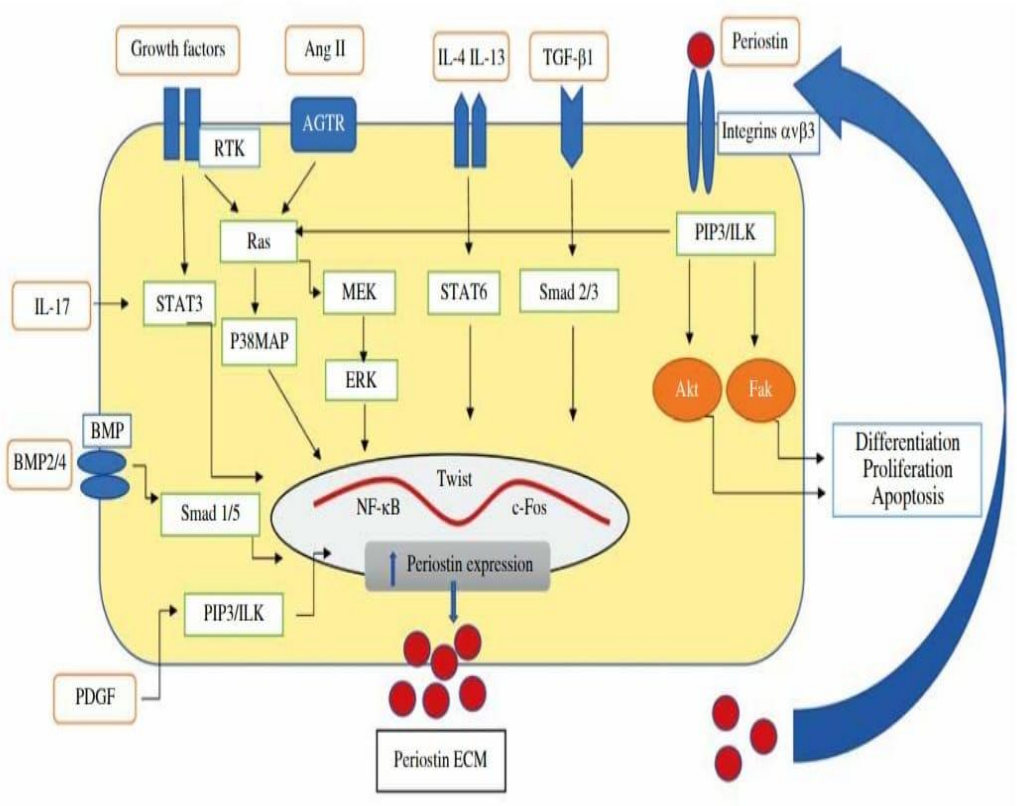
2.14. Periostin

2.14.1. Periostinin Yapısı ve Tanımı

İlk olarak 1993 yılında osteoblast spesifik faktör 2 (Osf-2) olarak tanımlanan periostin, molekül ağırlığı 90 kilo Dalton olan bir proteindir(75–77).

Periostinin farklı doku ve organlara göre belirlenmiş farklı izoformları mevcuttur. Bu durumun fötal hayattaki doku ve organlar için de geçerli olduğu gösterilmiştir(78–80). Periostin geninin işlevi çok sayıda sitokin ve hormonun

kontrolü altındadır. Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), TGF-β2, TGF-β3, kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2), BMP-4, trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), bağ dokusu büyüme faktörü-2 (CTGF-2), anjiyotensin II ve interlökin IL-3, IL-4, IL-6 ve IL-13, periostin ekspresyonunu sağlayan düzenleyicilerdir (Şekil 2)(81–84). Doku hasarı ile birlikte söz konusu sitokinler ve büyüme faktörleri açığa çıkar. Bunlar hem inflamatuvar süreci hem de periostin üretimini başlatır. Periostin hücre yüzeyinde bulunan integrin reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlerin uyarılması bir taraftan sitokinler ve büyüme faktörlerinin kullandığı yol üzerinden inflamatuvar sürecin ilerlemesine neden olurken, diğer taraftan alternatif bir yol üzerinden hücre apopitozuna ve fibrozise neden olur. Bu kısır döngünün sonucunda skar dokusu gelişir.



Şekil 2. Periostin işlevinin şematik gösterimi.

Periostin ağırlıklı olarak ligaman, aort, sindirim sistemi, plasenta, uterus, tiroid bezi ve meme dokusu gibi bağ dokusu içeriğinin en yoğun olduğu yapılarda ve organlarda bulunur. Periostinin periodontal ligamaların bütünlüğünü korumak gerekli

olduğu ve bu dokudaki yüksek periostin ekspresyonu sayesinde dişlerin kemiğe sabitlenebildiği gösterilmiştir(85–87).

Periostin kemik dokusunun yeniden şekillenmesinde, onarımında ve homeostazisinde de rol oynar(81, 83, 85, 88). Çok sayıda çalışmanın bulguları, periostinin yara iyileşmesi ve skar oluşumundaki rolünü doğrulamaktadır. Sedef hastalığı ve skleroderma gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda periostin ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir(84, 89–91). Periostin, kalp damarlarının farklılaşmasında, kapakçıkların gelişmesinde ve kalbin fibröz iskeletinin oluşumunda rol oynar(92–95). Periostinin arteriyel hipertansiyonun patogenezinde, aterosklerozun ilerlemesinde ve perkütan koroner girişim sonrası restenoz gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, dejeneratif kalp hastalığında fibrozis gelişimini uyardığı bulunmuştur(96–98). Tümör gelişimi sırasındaki anjiyogenezis, hücre göçü ve metastaz aşamalarında perisostinin önemli bir rol oydığı gösterilmiştir. Timoma, akciğer, meme, pankreas, mesane ve böbrek malignitesi dâhil olmak üzere birçok malignitede periostin ekspresyonun arttığı bulunmuştur. Farklı alerjik hastalıklarda ve akciğer patolojilerinde de periostin ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir(99–103).

2.14.2. Böbrekte Periostin Ekspresyonu

Sağlıklı donörlerinden alınan böbrek biyopsi materyallerinin analizi ile periostinin glomerül yapısında ve bowman kapsülünde eksprese edildiği, buna karşılık böbrek tübüllerinde eksprese edilmediği bulunmuştur(98). Bununla birlikte, başka çalışmalarda periostinin matür böbrek dokusunda eksprese edilmediği ancak böbrek mezenkiminde, gelişen nefronlarda, üreter epitelinde ve nefrogenez dönemi böbrek damarlarında eksprese edildiği tespit edilmiştir(104–107).

Çok sayıda deneysel model ve çeşitli böbrek patolojileri ile yapılan çalışmaların bulguları, periostin ekpresyonundaki artışın özellikle ilerleyici renal fibroz ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Diyabetik nefropati, tek taraflı üreteral obstrüksiyon ve kronik böbrek hastalığı (KBH)'nı içeren deneysel modellerde periostin ekspresyonunun hem RNA hem de protein düzeyinde arttığı ve bu artışın KBH'nın süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur(90, 108). Deneysel çalışmaların

sonuçlarıyla uyumlu olarak, yetişkin insanlarda ilerleyici böbrek hasarı sırasında böbrek dokusundaki periostin ekspresyonunun önemli düzeyde arttığı tespit edilmiştir(98, 104). Buna ek olarak, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan bireylerin kist epitel hücrelerinde, kist hücre dışı matriksinde ve kist sıvısında periostinin eksprese edildiği gösterilmiştir(108).

2.14.3. Böbreklerde Periostin İşlevi

Böbrek periostinin hastalık halinde ve sağlıklı durumda iken oynadığı rol henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır. Periostin muhtemelen nefrogenez sırasında görev almaktadır. Embriyonal böbrek interstisyumda yüksek oranda eksprese periostin, renal gelişimin tübülogenez ve vaskülojenez aşamalarında rol oynayabilir. Böbrek periostin ekspresyonu renal embriyogenezisin tamamlanması ile önemli ölçüde azalır(109). Nefrojenezin bundan sonraki aşamalarında diğer ekstrasellüler matriks proteinleri görev alır(106). Sağlıklı matür bir böbrek dokusunda periostinin rolü oldukça sınırlı gibi görünmektedir. Bununla birlikte, APN ve böbrek skarı gelişiminde önemli bir rolü olabilir.

Böbrek patolojisinde periostinin etki mekanizması ile ilgili olarak bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Periostin hücre yüzeyindeki integrin reseptörlerine bağlanarak periostin integrin-bağlı kinazı (ILK) aktive edebilir. Bu sayede, fare glomerülonefrit modelinde gösterildiği gibi renal hücrelerin proliferasyonunu ve apoptozunu etkileyebilir (Şekil1) (109). Periostin-ILK sinyal yolağının böbrek kistlerinin büyümesinde de rol oynadığı bulunmuştur(108). Bütün bunlara ek olarak, periostinin, enflamatuvar süreci aktive eden integrin β3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde indüklediği gösterilmiştir(109).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aşırı aktivasyonu, renal fibrozisin ilerlemesine yol açan diğer bir mekanizmadır. Fare fibroblastları ve vasküler düz kas hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada anjiyotensin II'ye yanıt olarak periostin düzeyinin arttığı gösterilmiştir(109, 110). Kan basıncı yüksek farelerde yapılan başka bir çalışmada anjiyotensin II'nin fibroblast reaktif oksijen sinyal yolağı

aracılığıyla hem oksidatif stresi şiddetini hem de periostin düzeyini arttırdığı bulunmuştur(111).

Periostin ile TGF-β arasındaki ilişki böbrek hasarında periostinin rolünü açıklayan bir başka fizyopatolojik mekanizma olabilir(111). Nitekim böbrek hastalığı veya skleroderma tanılı bireylerde söz konusu iki belirteç arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir(112). Periostin, bağışıklık hücrelerinin adhezyonunu ve bu hücrelerden TGF-β salgılanmasını uyarır. Salgılanan TGF-β fibroblastlardan periostin üretimine neden olur(112). Böbrek dokusunda periostin artışı hücre farklılaşmasına, TGF-β salgısına ve hücre dışı matriks üretimine yol açabilir. İnflamatuvar sürecin uzaması sayesindeTGF-β ile ilişkili periostin artışına bağlı olarak, böbrek tübüluslarında epitel hücre kaybı olur ve nihayetinde böbrek skarı gelişebilir(113). In vitro çalışmalarda periostin ekspresyonundaki artışın böbrek tübülus epitel hücre kaybının bir belirteci olan E-kadherin kaybı yanı sıra mezangiyal hücre proliferasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(114, 115).

Deneysel çalışmalarda periostin inhibisyon ile böbrek fonksiyonlarının iyileştiği, fibrozis şiddetinin azaldığı ve KBH'de kardiyovasküler fonksiyonların düzeldiği bulunmuştur(115–118).

İdrar periostin düzeyi böbrekteki fibrozisin ve böbrek hasarındaki ilerlemenin erken bir belirteci olabilir. Doku periostin ekspresyonu artmış olan hastalarda idrar periostin düzeyinin de arttığı gösterilmiştir(116). Böbrek biyopsi sonucu interstisyel fibrozis/tübüler atrofi, interstisyel inflamasyon, hiyalin arterioskleroz ve glomerüler skleroz ile uyumlu olan kişilerde idrar periostin düzeyinin (periostin/kreatinin oranının) bu patolajilere sahip olmayan kişilere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada idrar periostin düzeyinin ortalama 27 aylık takipten sonra ilk glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Başlangıç yüksek doku veya idrar periostin düzeylerinin ve GFR'deki azalmanın son dönem böbrek yetersizliği için önemli risk faktörleri olduğu bulunmuştur(117). Akut böbrek yetersizliği (ABY) olan hastalarda tanı anında idrar periostin düzeyinin (periostin/kreatinin oranının) incelendiği bir çalışmada klinik sürecin sonunda KBH gelişen ve gelişmeyen hastalar birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Kronik böbrek hastalığı gelişenlerde gelişmeyenlere göre ABY tanı anındaki idrar periostin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır(119).

Günümüze kadar yapılan çalışmalar periostinin böbrek hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, böbrek hastalıklarında periostinin etki mekanizması henüz tam olarak belirlenmemiştir. Yapılan çalışmaların bulguları doku ve idrar periostin düzeylerinin KBH'nin progresyonunu öngörmede umut verici bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

2.15. Epidermal Büyüme Faktörü

2.15.1. Epidermal Büyüme Faktörünün Yapısı ve Etki Mekanizması

Hücrelerin büyüme faktörü olarak da bilinen epidermal büyüme faktörü (EGF), hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını, çoğalmasını ve hücre göçünü uyaran bir mikroproteindir. Bu molekülün antiapoptotik, nöroprotektif, anti-enflamatuvar ve nörotrofik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Epidermal büyüme faktörünün kaynağı monositler, trombositler, fibroblastlar ve makrofajlardır. Pankreas, akciğer, böbrek, mide, hipofiz, tiroid bezi, uterus, plasenta, duodenum, meme, gliya, kornea ve gonadların EGF reseptörleri bakımından zengin doku ve organlardır. Epidermal büyüme faktörünün reseptörleri vasıtasıyla sinir sistemi, üreme sistemi ve sindirim sistemi üzerine etkisinin olduğu bilinmektedir. Epidermal büyüme faktörü keratinositlerin, fibroblastların, vasküler endotel hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını uyarır. Bu etkileri nedeniyle eksojen verilen EGF'nin yara iyleşmesinde yararlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(120).

2.16. Epidermal Büyüme Faktörünün Böbrek ile İlişkisi

Epidermal büyüme faktörü, böbrekte tübülus epitel hücrelerinin apikal membranında yer alan membrana bağlı bir prepro-EGF olarak üretilir ve böbrek hasarına karşı korunmadan sorumludur(116, 121–125). Epidermal büyüme faktörü

ekspresyonu çoğunlukla proksimal tübüllerdedir. Henle kulpunun çıkan kolunda ve distal kıvrımlı tübüllerde de EGF ekspresyonu gösterilmiştir(126).

Böbrek, EGF üretimi için önemli bir kaynaktır. Çeşitli çalışmalarda, idrar artmış EGF düzeyinin KBH'nın progresyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur(117, 118, 127–129). Daha yüksek idrar EGF düzeyi, GFR'de daha hızlı düşüş ile ilişkilendirilmiştir(116). Bir çalışmada Alport sendromu tanılı 115 çocuğun ve sağlıklı 46 çocuğun idrar EGF/kreatinin oranları birbiri ile karşılaştırılmıştır. Alport sendromlu hastalarda idrar EGF/kreatinin oranının yaşla birlikte ciddi düzeyde ve çok daha hızlı azaldığı tespit edilmiştir. Kesitsel olarak, düşük idrar EGF/kreatinin oranının düşük GFR ile ilişkili olduğu ve daha düşük idrar EGF/kreatinin oranına sahip olan hastalarda KBH gelişme riskinin riski daha yüksek olduğu bulunmuştur(122).

Epidermal büyüme faktörünün polikistik böbrek hastalığındaki rolü pek çok çalışmada gösterilmiştir(123, 130–133). Ekzojen EGF'nin antiapoptotik ve antioksidan etki ile iskemi/reperfüzyon hasarının neden olduğu doku hasarını azalttığı bulunmuştur(124, 125, 134). Bazı çalışmalarda, farklı böbrek hastalıkları ve deneysel hidronefrozda EGF mRNA ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir(135, 136).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızın etik onayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Onay yazısının tarihi 30.06.2022, sayısı 609 ve karar numarası 85 idi.

3.1. Olgular ve Çalışma Planı

01.07.2022-01.09.2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Polikliniği, Genel Pediatri Polikliğ̆i ve Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuran ve takvim yaşı 3 ay-18 yaş olan hastalar içinde APN tanısı alarak tedavi edilmiş hastalar çalışma grubunu oluştururken, çalışma grubundaki hastalar ile aynı cinsiyet ve benzer yaşta olan sağlıklı çocuklar kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dâhil edilen tüm çocukların ebeveynlerinden imzalı aydınlatılmış onam formu alındı.

3.1.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Akut pyelonefrit tanılı hastaların dosyaları incelendi.

- Başvuruda ateş, huzursuzluk, bulantı-kusma ve dizüri gibi İYE ile ilişkili yakınmaları bulunan,
- Muayene sırasında ateş, toksik görünüm ve kostovertebral açı hassasiyeti saptanan,
- Laboratuvar bulgularında lökositoz (≥12.000/mm^3); artmış CRP düzeyi (>5 mg/dl); tam idrar analizinde piyüri (≥5/mm^3), en az eser düzeyde lökosit esteraz ve/veya +1 nitrit; idrar kültüründe üreme tespit edilen,
- İdrar yolu enfeksiyonu dışında ateş kaynağını açıklayabilecek başka bir odağa sahip olmayan hastaların bir APN atağı geçirdiği kabul edildi. Bu hastalar görüşmeye çağrıldı.

Çalışmaya dâhil etme kriterleri:

APN tanısı almış çocuklarla yapılan görüşmede:

- Takvim yaşı 3 ay-18 yaş olan,
- Son İYE atağı üzerinden en az 2 ay geçmiş bulunan,
- Aktif bir enfeksiyonu olmayan
- DMSA sintigrafisi çekilmiş olan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

APN tanısı almış çocuklarla yapılan görüşmede:

- Herhangi bir enfeksiyon saptanan,
- Son İYE atağı üzerinden henüz 2 ay geçmemiş olan,
- Herhangi bir sistemik hastalığı olan,
- Herhangi bir ilaç kullanan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.1.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması

- Herhangi bir enfeksiyon hastalığı olmayan,
- Daha önce hiç İYE geçirmemiş olan,
- Kemik hastalıkları dâhil olmak üzere herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar kontrol grubuna dâhil edildi.

3.2. Verilerin Kaydedilmesi

Çalışma ve kontrol grubuna dâhil edilen çocukların adı, soyadı, dosya numarası, cinsiyeti, doğum tarihi, güncel yaşı (ay), boyu (cm), vücut ağırlığı (kg),vücut kütle indeksi (VKİ) (kg/m^2), sistolik ve diyastolik kan basınçları (mmHg) kaydedildi.

Çalışma grubundaki hastalarda ilk APN tanı tarihinden itibaren geçen süre, APN için hazırlayıcı nedenler, yıllık ateşli İYE sayısı, APN tanı anındaki en yüksek vücut sıcaklığı (°C) yanı sıra huzursuzluk, persistant taşikardi, kostovertebral açıda hassasiyet ve hipotansiyon gibi belirti ve bulguların olup olmadığı kaydedildi. Tam kanda beyaz küre sayısı; kan biyokimyasında C-reaktif protein (CRP), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), paratiroid hormon (PTH) ve 25-hidroksi D vitamini (25OHD) düzeyleri; tam idrarda beyaz küre ve eritrosit sayıları, lökosit esteraz ve nitrit için pozitiflik düzeyleri; idrar kültüründe üreyen bakterinin adı ve koloni sayısı; radyolojik çalışmalardan voiding sistoüreterografide saptanan bozukluklar, DMSA sintigrafisinde skar olup olmadığı; tedavide verilen antibiyotiklerin adı kaydedildi.

3.3. Antropometrik Öçlümler

Boy ölçümü için duvara sabitlenmiş bir boy ölçer kullanıldı (Medikal Plus Model BB-152, Türkiye). Ölçümler ayakkabısız ve vücudun tüm çıkıntılı noktaları (oksiput, sırt, kalçalar, gastrokinemius kası ve topuk) aynı düzlemde iken yapıldı.

Vücut ağırlığı ölçümü için 100 gram hassasiyeti olan bir baskül kullanıldı (Medikal Plus Model BB-152, Türkiye). Vücut ağırlığı ölçümü yapılırken, hastaların üzerinde yalnızca evde oda sıcaklığında yeterli kabul edilebilecek giysilerin (tişört, gömlek, tek kazak, tek bluz, pantolon, etek) bulunmasına izin verildi.

Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.
Boy ve vücut ağırlık ölçümleri yapıldıkltan sonra VKİ hesaplandı.

3.3. Örneklerin Toplanması

Çalışma ve kontrol grubundaki her çocuktan alınan 5 cc'lik bir kan ve bir idrar örneği alındı.

Alınan kan örneği jelli biyokimya tüpüne konuldu ve pıhtılaşması için oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Ardından kan örneği 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj

edildi. Bu işlemden sonra elde edilen serum örneği alınarak bir plastik eppendorf tüpüne konuldu.

Alınan idrar örneği bir idrar tüpüne konuldu ve 2000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Bu işlemden sonra çökelti üzerinde kalan kısım alınarak bir plastik eppendorf tüpüne konuldu.

Eppendorf tüplerine konulan kan ve idrar örnekleri analiz edilinceye kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

3.4. Parametrelerin Ölçümü ve Analiz Tayin Yöntemleri

Çalışma günü analizden hemen önce dondurulmuş serum ve idrar örnekleri aşamalı olarak çözündürüldü. Örnekler ve kullanılacak kitler bir süre oda sıcaklığında (18-26 °C) bekletildi. Serum örneklerinde yalnızca periostin düzeyi ölçülürken, idrar örneklerinde periostin, EGF ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Tüm ölçümler aynı günde yapıldı ve ölçümler için standart laboratuvar metotları kullanıldı.

Serum ve idrar örneklerinde periostin düzeyinin tespiti için Human POSTN ELİSA Kit (Katalog No: 201-12-4519Hu, Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China) adlı kit kullanıldı. Biyokimyasal işlemler üretici firmanın önerdiği standart protokole göre yapıldı. Elde edilen preperatların içindeki periostin düzeyi BIO-TEK marka ELİSA okuyucu cihazı (PowerWave XS, BİOTEK, USA) kullanılarak Enzyme Linked Immunosorbent Assay yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak verildi. Testin intra-assay ve inter-assay %CV değerleri sırasıyla <10% ve <12%'idi.

İdrar örneklerinde EGF düzeyinin tespiti için Human EGF ELİSA Kit (Katalog no: 201-12-0145Hu, Sunred Biological Technology Co., Ltd, Shanghai, China) adlı kit kullanıldı. Biyokimyasal işlemler üretici firmanın önerdiği standart protokole göre yapıldı. Elde edilen preperatların içindeki EGF düzeyi BIO-TEK marka ELİSA okuyucu cihazı (PowerWave XS, BİOTEK, USA) kullanılarak Enzyme Linked

Immunosorbent Assay yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak verildi. Testin intra-assay ve inter-assay %CV değerleri sırasıyla <10% ve <12%'idi.

Serum BUN, kreatinin kalsiyum, fosfor, ALP, CRP ve idrar kreatinin düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, CA, ABD) klinik kimya analizöründe fotometrik yöntemler kullanılarak belirlendi. Na ve K düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, CA, ABD) klinik kimya analizöründe ISE(İyon-Seçici Elektrod) yöntemi ile belirlendi. 25 (OH) D vitamin ve serum PTH düzeyleri Beckman Coulter DXI 800 (Beckman Coulter, CA, ABD) cihazında kemilüminesans yöntemi kullanılarak incelendi. Tam kan sayımı analizleri Sysmex XN-10 hematoloji analiz cihazında (Sysmex Corporation, Kobe, JAPAN) gerçekleştirildi. İdrarın mikroskobik ve kimyasal analizi Dirui FUS-200/H-800 tam otomatik idrar analizörü (Dirui Industrial, Co. Ltd. China) kullanılarak yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Öncelikle tüm verilerin dağılım analizi Shapiro-Wilk istatistik programı ile test edildi. Normal dağılım gösteren verilerin değeri ortalama±standart deviasyon (SD) olarak sunulurken, normal dağılım göstermeyen verilerin değeri ortanca (minimum değer-maksimum değer) olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren verilerin istatistiksel karşılaştırmaları için "Independent Sample T" testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen verilerin istatistiksel karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Non-parametrik veriler Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı non-parametrik bir parametrenin regresyon analizi için Binary Logisitik Regresyon analizi kullanıldı. ROC analizi ile duyarlılık ve özgüllük değerlerinin tespiti yapıldı. Tüm testlerde elde edilen p değerinin <0,05 bulunması halinde test sonucunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız, çalışma grubunda APN tanılı 41 hasta çocuk ve kontrol grubunda sağlıklı 41 çocuk olmak üzere toplam 82 çocuk ile tamamlandı. Her iki grupta yer alan çocukların 33 (%80.5)'ü kız iken, 8 (%19.5)'i erkek idi.

Çalışma grubundaki hastaların APN için ortalama tanı yaşı 19.29±21.62 ay idi.

Akut piyelonefrit için ortalama yıllık atak sayısı 2.02±1.03 (aralık: 0-6 atak) bulundu.

Çalışma grubunda tanı anında fizik muayenede ölçülen ateş değeri ve saptanan bulgular Tablo 1'de sunuldu. Tüm hastalarda ateşin 38 °C ve üzerinde olduğu saptandı. Hastaların hiçbirinde taşikardi ve hipotansiyon tespit edilmezken, 10 (%24.4) hastada huzursuzluk ve 19 (%46.3) hastada kostovertebral açı hassasiyetinin olduğu tespit edildi.

Tablo 1. Çalışma grubunda fizik muayenede ölçülen ateş değeri (ortalama±SD) ve saptanan bulgular (n=41)

Ateş (°C)	38.46±0.48
Taşikardi, n (%)	0 (0)
Huzursuzluk, n (%)	10 (24.4)
KV açı hassasiyeti, n (%)	19 (46.3)
Hipotansiyon, n (%)	0 (0)
SD: standart deviasyon.	

Çalışma grubunda serum BUN, Cr, Na, K, Ca, P, ALP, PTH ve 25OHD düzeyleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Çalışma grubunda serum BUN, Cr, Na, K, Ca, P, ALP, PTH ve 25OHD düzeyleri (ortalama±SD)

BUN (mg/dl)	14.64±12.69
Kreatinin (mg/dl)	0.56±0.45
Na (mmol/l)	136.56±2.57
K (mmol/l)	4.27±0.37
Ca (mg/dl)	9.60±0.57
P (mg/dl)	4.31±0.76
ALP (U/l)	221.29±74.21
PTH (pg/ml)	49.45±29.99
25OHD (ng/ml)	17.77±7.91
ALP: alkalen fosfataz, BUN: kan üre nitrojen, Ca: kalsiyum, K: potasyum, Na: sodyum, P: fosfor, PTH: paratiroid hormon, SD: standart deviasyon, 25OHD: 25-hidroksi D vitamini.	

Çalışma grubunda tanı anında plazma lökosit sayısı, CRP düzeyi, idrar lökosit ve eritrosit sayısı, idrar lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği Tablo 3'de verildi. Hastaların 41 (%100)'inde CRP düzeyi ve idrar lökosit sayısı yüksek ve idrar lökosit esteraz pozitif saptanırken, 16 (%39)'sında idrar nitriti pozitif saptandı. Plazma beyaz küre sayısı hastaların 20 (%48.7)'sinde yüksek (>11000/mm^3) iken, 21(%51.3)'inde normaldi. İdrar eritrosit sayısı hastaların 10 (%24.4)'unda normal (<5 adet) iken, 31 (%75.6)'inde yüksek bulundu.

Tablo 3. Çalışma grubunda plazma lökosit sayısı, CRP düzeyi, idrar lökosit ve eritrosit sayısı [ortalama±SD ve median (minumum-maksimum)] ve idrar lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği (n=41)

Plazma lökosit sayısı (mm^3)	11589.76± 4336.33
CRP (mg/dl)	33.80 (10.0-243.0)
İdrarda lökosit sayısı (mm^3)	57.5 (9-1146)
İdrarda eritrosit sayısı (mm^3)	10 (1-4702)
İdrar lökosit esteraz pozitifliği, n (%)	41 (100)
Eser	2 (4.9)
+1	8 (19.5)
+2	9 (22)
+3	22 (53.7)
İdrar nitrit pozitifliği, n (%)	16 (39)
+1	5 (12.2)
+2	11 (26.8)
CRP: C-reaktif protein, SD: standart deviasyon.	

Çalışma grubunda idrar kültüründe saptanan bakteriler Tablo 4'de sunuldu. Hastaların 41 (%73.2)'inin idrar kültüründe bakteri üremesi vardı. İdrar kültüründe en sık saptanan bakterinin Escherichia coli (%48.8) olduğu bulundu.

Tablo 4. Çalışma grubunda idrar kültüründe saptanan bakteriler (n=41)

Escherichia coli, n (%)	20 (48.8)
Enterobacter türleri, n (%)	6 (14.6)
Klebsiella, n (%)	4 (9.8)
Klebsiella pneumoniae, n (%)	2 (4.8)
Klebsiella oxytoca, n (%)	2 (4.8)
Saptanamayan, n (%)	11 (26.8)

Çalışma grubunda voiding sistoürethrografi hastaların 16 (%39)'sına yapılmazken, 25 (%61)'ine yapıldı. Voiding sistoürethrografi bulguları Tablo 5'de gösterildi. Voiding sistoürethrografi hastaların 16 (%64)'sında normal bulunurken, 9 (%36)'unda vezikoüreteral reflü saptandı. En sık vezikoüreteral reflü düzeyi evre 4 idi (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma grubunda voiding sistoürethrografi bulguları (n=25)

Normal, n (%)	16 (64)
Vezikoüreteral reflü, (n)	9 (36)
Evre 1, n (%)	2 (8)
Evre 2, n (%)	0 (0)
Evre 3, n (%)	2 (8)
Evre 4, n (%)	4 (16)
Evre 5, n (%)	1 (4)

Çalışma grubundaki hastaların tamamına DMSA sintigrafisi çekildi. Olguların 22 (%53.6)'sinde böbreklerde skar dokusu saptanırken, 19 (%46.4)'unda skar dokusu saptanmadı.

Çalışma grubunda APN için hazırlayıcı nedenler Tablo 6'de verildi. Hastaların 20 (%24.4)'sinde neden saptanamazken, 9 (%11)'unda VUR, 6 (%7.3)'sında nörojen mesane, 5 (%6.1)'inde üreteropelvik/üreterovezikal darlık ve 1 (%1.2)'inde üriner sistem taş hastalığı saptandı.

Tablo 6. Hasta grubunda akut pyelonefrit için hazırlayıcı nedenler (n=41)

VUR, n (%)	9 (11)
Nörojen mesane, n (%)	6 (7.3)
UP/UV darlık, n (%)	5 (6.1)
Üriner sistem taş hastalığı, n (%)	1 (1.2)
Nedeni saptanamayan, n (%)	20 (24.4)
UP: üreteropelvik, UV: üreterovezikal, VUR: vezikoüreteral reflü.	

Çalışma grubunda tedavide kullanılan antibiyotikler Tablo 7'de sunuldu. En sık kullanılan antibiyotiğin sefiksim (%46.3) olduğu tespit edildi.

Tablo 7. Hasta grubunda tedavide kullanılan antibiyotikler (n=41)

Sefiksim, n (%)	19 (46,3)
Seftriakson, n (%)	12 (29.3)
Meropenem, n (%)	8 (19.5)
Sefotaksim, n (%)	2 (4.9)

Çalışma ve kontrol gruplarında ortalama takvim yaşı, antropometrik ölçümler ve kan basıncı değerleri ve bu verilerin istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 8'de gösterildi. İki grup arasında ortalama takvim yaşı, boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS, sistolik ve diyastolik kan basıncı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.005).

Tablo 8. Çalışma ve kontrol gruplarında takvim yaşı, antropometrik ölçümler ve kan basıncı değerleri (ortalama±SD)

Parametre	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	*P*
Takvim yaşı (ay)	105.76±62.02	105.39±61.32	0.979
Boy (cm)	126.02± 28.73	126.73± 28.86	0.912
Boy (SDS)	-0.52±1.48	-0.29±0.99	0.429
Vücut ağırlığı (kg)	29.50±16.31	29.47±18.00	0.993
Vücut ağırlığı (SDS)	-0.75±1.34	-0.76±0.11	0.955
VKİ (kg/m^2)	16.99±3.39	16.44±3.65	0.483
VKİ (SDS)	-0.73±1.72	-0.87±1.39	0.689
SKB (mmHg)	96.85±14.20	94.83±11.92	0.543
DKB (mmHg)	59.98±12.68	56.32±8.25	0.126
DKB: diyastolik kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, SD: standart deviasyon, VKİ: vücut kütle indeksi.			

Çalışma ve kontrol gruplarında plazma periostin düzeyleri; idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar periostin/kreatinin, idrar EGF/kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranları Tablo 9'de sunuldu. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre plazma periostin ve idrar EGF düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilirken (sırasıyla, p=0,027 ve p=0,001), idrar periostin düzeyinin; idrar periostin/kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p=0.003, p=0.004 ve p=0.001). İki grup arasında idrar kreatinin düzeyinin ve idrar EGF/kreatinin oranının farklı olmadığı bulundu (p= 0.130 ve p=0.445).

Tablo 9. Çalışma ve kontrol gruplarında plazma periostin düzeyi; idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar periostin/idrar kreatinin, idrar EGF/ idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranları [median (minumum-maksimum)]

Parametre	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	*P*
Plazma periostin (ng/ml)	23.55 (11.26-44.50)	26.05 (18.11-54.14)	**0.027**
İdrar periostin (ng/ml)	1.53 (0.80-2.80)	1.33 (0.80-1.90)	**0.003**
İdrar EGF (pg/ml)	578.33 (434.58-811.25)	780.0 (372.50-1082.50)	**0.001**
İdrar kreatinin (mg/dl)	60.0 (15.0-187.90)	69.20 (15.90-183.50)	0.130
İdrar periostin /kreatinin (ng/mg)	2.66 (0.57-10.22)	1.80 (0.51-5.87)	**0.004**
İdrar EGF/kreatinin (ng/mg)	0.93 (0.33-4.02)	1.02 (0.20-2.68)	0.445
İdrar [(periostin/kreatinin)/ (EGF/kreatinin)]	2.59 (1.73-4.25)	1.72 (0.87-3.83)	**0.001**
EGF: epidermal büyüme faktörü.			

Çalışma grubunda voidingsistoüreterogram ile tespit edilen vezikoüreteral reflü sonucuna göre (var/yok), serum perisotin düzeyleri, idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar perisotin/idrar kreatinin, idrar EGF/idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranları Tablo 10'de gösterildi. Vezikoüreteral reflünün var ve yok olmasına göre tüm parametreler bakımından fark olmadığı tespit edildi (p>0.05).

Tablo 10. Çalışma grubunda voidingsistoüreterogram ile tespit edilen vesikoüreteral reflü sonucuna göre plazma periostin düzeyleri; idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar periostin/idrar kreatinin, idrar EGF/idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranları [median (minumum-maksimum)]

Parametre	**VUR Var (n=16)**	**VUR Yok (n=9)**	***P***
Plazma periostin (ng/ml)	27.74 (23.55-54.14)	24.17 (11.26-44.50)	0.120
İdrar periostin (ng/ml)	1.25 (1.0-1.80)	1.53 (1.0-2.60)	0.251
İdrar EGF (pg/ml)	580.0 (520.42-811.25)	575.42 (540.0-777.50)	0.677
İdrar kreatinin (mg/dl)	55.60 (15.0-124.90)	65.40 (18.20-187.90)	0.320
İdrar periostin /idrar kreatinin (ng/mg)	1.92 (1.09-9.80)	1.98 (1.05-10.22)	0.640
İdrar EGF/idrar kreatinin (ng/mg)	1.04 (0.42-4.02)	0.88 (0.36-3.43)	0.446
İdrar [(periostin/kreatinin)/ (EGF/kreatinin)]	2.15 (1.74-2.60)	2.56 (1.85-4.25)	0.123
EGF: epidermal büyüme faktörü, VUR: vezikoüreteral reflü.			

Çalışma grubunda DMSA sintigrafisi ile tespit edilen böbrek skarı sonucuna göre (var/yok), plazma perisotin düzeyleri, idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar perisotin/idrar kreatinin, idrar EGF/idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranları Tablo 11'de verildi. Böbrek skarı varlığında böbrek skarı yokluğuna göre plazma periostin düzeyi anlamlı olarak düşük saptanırken (p=0.024), diğer parametreler için farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 11. Çalışma grubunda DMSA sintigrafisi ile tespit edilen böbrek skarı sonucuna göre plazma periostin düzeyleri; idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar periostin/idrar kreatinin, idrar EGF/idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranları [median (minumum-maksimum)]

Parametre	**Böbrek Skarı Var (n=22)**	**Börek Skarı Yok (n=19)**	***P***
Plazma periostin (ng/ml)	21.63 (11.26-35.80)	24.91 (12.60-54.14)	**0.024**
İdrar periostin (ng/ml)	1.53 (0.80-2.40)	1.46 (0.80-2.80)	0.471
İdrar EGF (pg/ml)	576.87 (452.50-811.25)	573.12 (434.58-805.0)	0.847
İdrar kreatinin (mg/dl)	60.0 (15.0-142.40)	69.65 (19.90-187.90)	0.510
İdrar periostin /kreatinin (ng/mg)	2.72 (0.57-10.22)	2.25 (0.94-6.93)	0.705
İdrar EGF/kreatinin (ng/mg)	1.03 (0.33-4.02)	0.80 (0.36-2.79)	0.510
İdrar [(periostin/ kreatinin)/ (EGF/ kreatinin)]	2.51 (1.73-3.81)	2.82 (1.85-4.25)	0.221
EGF: epidermal büyüme faktörü.			

Çalışma grubundaki böbrek skarı olan ve böbrek skarı olmayan alt gruplar arasında yıllık APN atak sıklığı bakımından fark tespit edilmedi (p>0.05).

Plazma perisotin düzeyine, idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeylerine; idrar perisotin/idrar kreatinin, idrar EGF/idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranlarına göre çalışma grubunda böbrek skarı saptanan çocukların kendi sağlıklı kontrolleri ile olan karşılaştırılmaları Tablo 12'de sunuldu. Böbrek skarı olan hastaların kendi sağlıklı kontrollerine göre plazma periostin ve idrar EGF düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu bulunurken (sırasıyla, p=0.048 ve p=0.001), idrar periostin düzeyinin, idrar periostin/kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, p=0.015, p=0.013 ve p=0.001). İdrar kreatinin düzeyi ve idrar EGF/kreatinin oranında farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 12. Çalışma grubunda böbrek skarı saptanan çocukların kendi sağlıklı kontrolleri ile olan karşılaştırılmaları

Parametre	**Çalışma Grubu Böbrek Skarı Var (n=22)**	**Kontrol Grubu (n=22)**	***P***
Plazma periostin (ng/ml)	21.64 (11.26-35.80)	26.11 (19.58-54.14)	**0.048**
İdrar periostin (ng/ml)	1.53 (0.80-2.40)	1.29 (0.80-1.70)	**0.015**
İdrar EGF (pg/ml)	576.87 (452.50-811.25)	813.95 (374.58-1082.50)	**0.001**
İdrar kreatinin (mg/dl)	60.0 (15.0-142.40)	76.35 (15.90-178.10)	0.174
İdrar periostin /kreatinin (ng/mg)	2.72 (0.57-10.22)	1.77 (0.51-5.66)	**0.013**
İdrar EGF/kreatinin (ng/mg)	1.03 (0.33-4.02)	0.88 (0.35-2.57)	0.382
İdrar [(periostin/ kreatinin)/ (EGF/ kreatinin)]	2.51 (1.73-3.81)	1.60 (0.87-3.78)	**0.001**
EGF: epidermal büyüme faktörü.			

Plazma perisotin düzeyine, idrar periostin, idrar EGF ve idrar kreatinin düzeylerine; idrar perisotin/idrar kreatinin, idrar EGF/idrar kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranlarına göre çalışma grubunda böbrek skarı saptanmayan çocukların kendi sağlıklı kontrolleri ile olan karşılaştırılmaları Tablo 13'de gösterildi. Böbrek skarı olmayan hastaların kendi sağlıklı kontrollerine göre idrar periostin düzeyinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken (sırasıyla, p=0.050 ve p=0.001), idrar EGF düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p=0.011). Plazma periostin ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar periostin/kreatinin ve idrar EGF/kreatinin oranlarında farklılık tespit edilmedi (p>0.05).

Tablo 13. Çalışma grubunda böbrek skarı saptanmayan çocukların kendi sağlıklı kontrolleri ile olan karşılaştırılmaları

Parametre	**Çalışma Grubu Böbrek Skarı Yok (n=19)**	**Kontrol Grubu (n=19)**	***P***
Plazma periostin (ng/ml)	24.91 (12.60-54.14)	25.47 (18.11-47.65)	0.973
İdrar periostin (ng/ml)	1.46 (0.80-2.80)	1.41 (0.90-1.90)	**0.050**
İdrar EGF (pg/ml)	573.12 (434.58-805.0)	757.50 (372.50-982.50)	**0.011**
İdrar kreatinin (mg/dl)	69.65 (19.90-187.90)	68.30 (28.30-183.50)	0.422
İdrar periostin /kreatinin (ng/mg)	2.25 (0.94-6.93)	2.18 (0.51-5.87)	0.118
İdrar EGF/kreatinin (ng/mg)	0.80 (0.36-2.79)	1.05 (0.20-2.68)	0.935
İdrar [(periostin/ kreatinin)/ (EGF/ kreatinin)]	2.82 (1.85-4.25)	1.75 (1.09-3.83)	**0.001**
EGF: epidermal büyüme faktörü.			

Binary lojistik regresyon analizinde böbrek skarı varlığı ile plazma periostin düzeyinin düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.041) (Tablo 14).

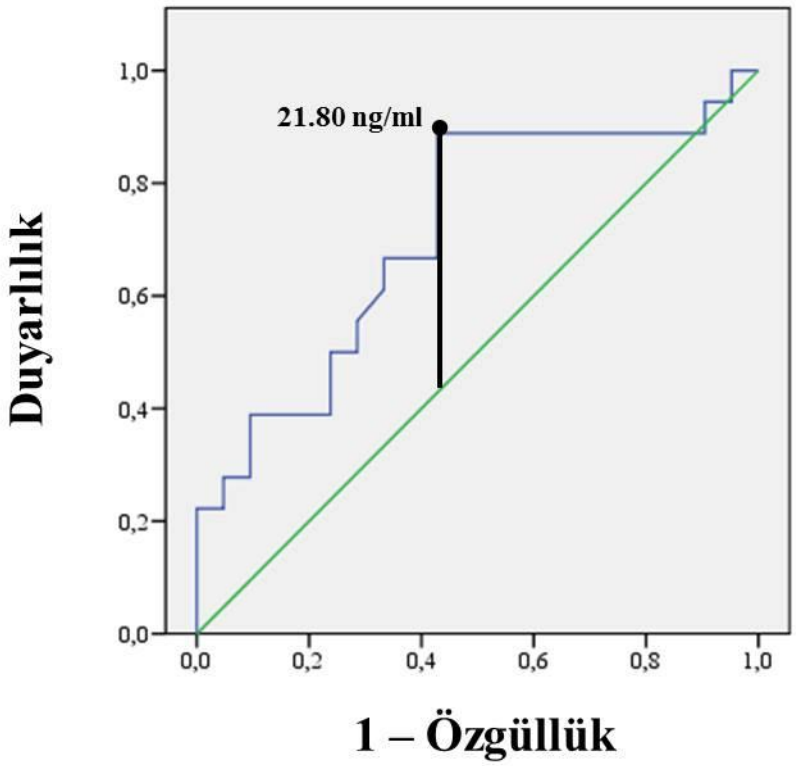
Tablo 14. Binary lojistik regresyon analizinde böbrek skarı ile plazma periostin düzeyi arasındaki ilişki

Parametre	**B**	**SE**	**95% CI**	**OR**	***P***
Constant	2.642	1.237		14.047	0.033
Plazma periostin (ng/ml)	-0,098	0.048	0.825-0.996	0.906	**0.041**
B: beta coefficient, CI: coefficient interval, Constant: test sabiti, SE: standard hata, OR: odds ratio.					

ROC analizi ile eğri altında kalan alandaki(AUC: 0.710) farklı plazma periostin düzeyleri içinde 21.80 ng/ml'lik kesme değerin böbrekte skar yokluğunun tespitinde en yüksek duyarlılık (%89) ve özgüllük (%43) değerlerine sahip olduğu bulundu (Tablo 15) (Şekil 3).

Tablo 15. Böbrekte skar yokluğunun tespitinde plazma periostin düzeyinin tanısal değeri

Parametre	**AUC (%95 CI)**	***p***	**Kesme Değer**	**Duyarlılık (%)**	**Özgüllük (%)**
Plazma periostin (ng/ml)	0.710 (0.543-0.877	0.025	21.80	89	43
AUC: eğri altında kalan alan, CI: coefficient interval.					



Şekil 3. Böbrekte skar yokluğunun tespitinde plazma periostin düzeyinin ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılmış çalışmalar farklı üriner sistem patolojilerine sahip çocuklarda idrar periostin düzeyinin arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, APN tanılı hastalarda böbrek skarı gelişimini göstermede idrar periostin, idrar EGF ve plazma periostin düzeylerinin rolünü ortaya koyan bir çalışma yoktur. Çalışmamızın bulguları plazma periostin düzeyinin sağlıklı çocuklara göre APN tanılı çocuklarda azaldığını ve böbrek skarı gelişimini öngörmede önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama takvim yaşı, boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS, sistolik ve diyasyolik kan basınçları bakımından fark yoktu. Bu bulgu iki grubun söz konusu parametreler bakımından homojen olduğunu göstermektedir.

Periostin 90 kilo-Dalton ağırlığında bir ekstrasellüler matriks proteindir(137–139). Bu proteinin üretimi organogenezis boyunca artar ve maturasyonunu tamamlamış sağlıklı bir böbrekte oldukça düşük düzeyde bulunur. Buna karşılık, birkaç organın kronik hastalıkları sırasında periostin üretiminin yeniden başladığı bulunmuştur(138–140). Böbrekte başta anjiotensin II ve transforming growth factor-β1 (TGF-β1) olmak üzere, birçok faktörün fibroblastları ve myofibroblasları uyarması sonucunda bu hücrelerden periostin salgılanır(137, 141). Periostin özellikle doku hasarının olduğu ekstrasellüler matriks alanına salgılanır ve integrin, fibronektin, kollajen, tenascin C ve kemik morfojenik protein-1 gibi birçok ekstrasellüler matriks proteini ile etkileşir(139, 142). Periostin integrine bağlandıktan sonra inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu arttırarak, TGF-β1 yolağını aktive ederek ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesini sağlayarak hasarlı dokuda fibrozis gelişimini başlatır(140, 143). Böbrekte fibrozisin geliştiği sayısız deneysel ve klinik çalışmalarda periostinin aşırı üretildiği bildirilmiştir(137, 144). Kronik böbrek hastalığında, polikistik böbrek hastalığında ve immünglobülin A nefropatisini de içeren birçok farklı nefropatide idrar periostin düzeyinin arttığı gösterilmiştir(140, 144, 145). En son doğumsal obstrüktif nefropatili çocukların incelendiği bir çalışmada idrar periostin/kreatinin oranının hafif böbrek fibrozisi saptanan gruba göre şiddetli böbrek

fibrozisi saptanan grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur(146). Bununla birlikte, o çalışmada böbrek fibrozisini belirlemede idrar periostin/kreatinin oranı için bir odds ratio değeri veya bir kesme değer belirlenememiştir. Biz çalışmamızda hem idrar periostin hem de idrar periostin/kreatinin oranının kontrol grubuna göre çalışma grubunda daha yüksek olduğunu bulduk. Buna ek olarak, idrar periostin ve idrar periostin/kreatinin oranının böbrek skarı olan grup ile böbrek skarı olmayan grup arasında farklı olmadığını saptadık. Ayrıca böbrek skarı olan ve olmayan hastaların kendi sağlıklı kontrolleri ile olan karşılaştırmalarında, böbrek skarı olan grupta hem idrar periostin hem de idrar periostin/kreatinin oranının kontrol grubundan daha yüksek olduğunu, buna karşılık böbrek skarı olmayan grupta idrar periostin düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu ancak idrar periostin/kreatinin oranının farklı olmadığını tespit ettik. Mevcut bulgular APN geçiren çocuklarda fibrozis gelişimi ile ilgili mekanizmaların hâlihazırda aktif olduğunu ve DMSA sintigrafisi ile böbrek skarı saptanamayan çocuklarda bile böbrekte fibrozis gelişiminin mevcut olduğunu düşündürmektedir.

Epidermal growth factor Henle kulpunun çıkan kolunda üretilen peptid yapılı bir büyüme faktörüdür ve glomerüler yapının hemodinamiğinde, tübüler transport işlevinde, böbreğin büyümesi metabolizması ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda hidronefroz gelişimi ile EGF üretiminin azaldığı gösterilmiştir(147–149). Buna ek olarak, idrar EGF düzeyi böbrekteki inflamasyonu ve ürolojik cerrahiyi takiben fonksiyonel düzelmeyi değerlendirmek için de kullanılmıştır(150). Obstürüktif üropati tanılı çocuklarda yürütülen bir çalışmada idrar EGF/kreatinin oranının üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu saptanan hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, tek taraflı üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu olan çocukların sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise idrar EGF/kreatinin oranı bakımından farklılık saptanmamıştır(151). Bir meta analizde obstürüksiyonsuz renal pelvis dilatasyonlu çocuklara göre üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlu çocuklarda idrar EGF/kreatinin oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiş ve EGF/kreatinin duyarlılığının %69 ve özgüllüğünün %74 olduğu bulunmuştur(152). Biz çalışma grubunda kontrol grubuna göre idrar EGF düzeyinin

daha düşük olduğunu ancak EGF/kreatinin oranının farklı olmadığını tespit ettik. Buna ek olarak, böbrek skarı olan ve böbrek skarı olmayan alt gruplar arasında bu idrar belirtecinin farklı olmadığını saptadık. Bu bulgular idrar EGF/kreatinin oranının APN geçiren çocukları sağlıklı çocuklardan ayırt edemediğini düşündürmektedir. Çalışmamız ve diğer çalışmalar arasındaki çelişkili bulgular seçilen olguların homojen olmamasından ve örnek sayısındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

Literatürde plazma periostin düzeyinin araştırıldığı çalışmalar daha çok erişkinlerde yürütülmüş çalışmalardan oluşmaktadır. Plazma periostin düzeyinin iskemik beyin hasarında; inflamatuvar göz hastalıklarında; nazal polipin eşlik ettiği kronik rinosinüzitte; alerjik rinitte; sklerodermada; eozinofilik özafajitte; astımda; miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları ve vasküler kalsifikasyonu içeren kardiyovasküler hastalıklarda; pulmonel fibrozis, eozinofilik pnömoni ve pulmonel hipertansiyonu içeren akciğer hastalıklarında; karaciğer yağlanmasında; inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ve romatolojik hastalıklarda arttığı buna karşılık, karpal tünel sendromunda azaldığı gösterilmiştir(153, 154). Çocuklarda yürütülen çalışmalarda serum periostin düzeyinin bronkopulmonel displazide, atopik dermatitte, astımın ve inflamatuvar bağırsak hastalığının remisyona girdiği dönemde yükseldiği(155–158), buna karşılık astımın ve inflamatuvar bağırsak hastalığının alevlendiği dönemde ise azaldığı bulunmuştur(157, 158). Literatürde böbrek patolojisine sahip çocukların plazma periostin düzeyini inceleyen bir çalışma mevcuttur. Üreteropelvik bileşkede obstürüksiyon olan 53 çocuğun 60 sağlıklı çocuk ile karşılaştırıldığı bu çalışmada, serum periostin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur(159). Biz çalışma grubunda plazma periostin düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu bulduk. Buna ek olarak, çalışma grubunda böbrek skarı olan hastalarda plazma periostin düzeyinin böbrek skarı olmayanlardan daha düşük olduğunu saptadık. Ayrıca plazma periostin düzeyinin böbrek skarı olan hastalarda kendi sağlıklı kontrollerinden daha düşük iken, böbrek skarı olmayan hastalarda kendi sağlıklı kontrollerinden farklı olmadığını tespit ettik. Bu bulgular çalışma grubundaki hastalarda APN ile ilişkili alevli dönemin daha baskın olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, böbrek skarı olan hastaların hastalığın alevli döneminde ve böbrek skarı olmayan hastaların hastalığın remisyon döneminde

oldukları söylenebilir. Çalışmamızda böbrek skarı olan ve böbrek skarı olmayan gruplar arasında yıllık APN atak sıklığı bakımından fark yoktu. Bu durum böbrek skarı gelişiminin enfeksiyon sıklığından ziyade enfeksiyon şiddeti, üriner anomali ve hasta immün direnci gibi diğer etmenlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Buna göre, inflamasyona bağlı plazma periostin düzeyindeki azalma böbrek skarı gelişimini öngörebilir. Çalışmamızda plazma periostin düzeyi ile böbrek skarı arasındaki negatif regresyon analizi bu düşünceyi desteklemektedir. Çalışmamız böbrek skarı gelişimi ile plazma periostin düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Plazma periostin düzeyine ait 21.80 ng/ml'lik kesme değer böbrek skarı gelişimini öngörmede kullanılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları plazma periostin düzeyinin sağlıklı çocuklara göre APN tanılı çocuklarda azaldığını ve böbrek skarı gelişimini öngörmede yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubunda APN tanılı 41 hasta çocuk ve kontrol grubunda sağlıklı 41 çocuk olmak üzere toplam 82 çocuk mevcuttu.
2. Çalışma grubundaki hastaların APN için ortalama tanı yaşı 19.29±21.62 ay idi.
3. Tüm hastalarda ateşin 38 °C ve üzerinde olduğu saptandı.
4. Hastaların hiçbirinde taşikardi ve hipotansiyon tespit edilmezken, 10 (%24.4) hastada huzursuzluk ve 19 (%46.3) hastada kostovertebral açı hassasiyetinin olduğu tespit edildi.
5. Hastaların 41 (%100)'inde CRP düzeyi ve idrar lökosit sayısı yüksek ve idrar lökosit esteraz pozitif saptanırken, 16 (%39)'sında idrar nitriti pozitif saptandı.
6. Plazma beyaz küre sayısı hastaların 20 (%48.7)'sinde yüksek (>11000/mm3) iken, 21(%51.3)'inde normaldi.
7. İdrar eritrosit sayısı hastaların 10 (%24.4)'unda normal (<5 adet) iken, 31 (%75.6)'inde yüksek bulundu.
8. Hastaların 41 (%73.2)'inin idrar kültüründe bakteri üremesi saptandı.
9. İdrar kültüründe en sık saptanan bakterinin Escherichia coli (%48.8) olduğu bulundu.
10. Çalışma grubunda voiding sistoürethrografi hastaların 16 (%39)'sına yapılmazken, 25 (%61)'ine yapıldı.
11. Voiding sistoürethrografi hastaların 16 (%64)'sında normal bulunurken, 9 (%36)'unda vezikoüreteral reflü saptandı.
12. En sık vezikoüreteral reflü düzeyi evre 4 idi.
13. DMSA sintigrafisinde hastaların 22 (%53.6)'sinde böbreklerde skar dokusu saptanırken, 19 (%46.4)'unda skar dokusu saptanmadı.
14. Akut piyelonefrit için hazırlayıcı neden olarak, hastaların 20 (%24.4)'ünde bir neden saptanamazken, 9 (%11)'unda VUR, 6 (%7.3)'sında nörojen mesane, 5 (%6.1)'inde üreteropelvik/üreterovezikal darlık ve 1 (%1.2)'inde üriner sistem taş hastalığı saptandı.
15. Tedavide en sık kullanılan antibiyotiğin sefiksim (%46.3) olduğu tespit edildi.

16. Çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama takvim yaşı, boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS, sistolik ve diyastolik kan basıncı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.005).
17. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre plazma periostin ve idrar EGF düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilirken (sırasıyla, p=0,027 ve p=0,001), idrar periostin düzeyinin; idrar periostin/kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p=0.003, p=0.004 ve p=0.001). İki grup arasında idrar kreatinin düzeyinin ve idrar EGF/kreatinin oranının farklı olmadığı bulundu (p= 0.130 ve p=0.445).
18. Vezikoüreteral reflünün var ve yok olmasına göre tüm biyokimyasal belirteçler bakımından fark olmadığı tespit edildi (p>0.05).
19. Böbrek skarı varlığında böbrek skarı yokluğuna göre plazma periostin düzeyi anlamlı olarak düşük saptanırken (p=0.024), diğer parametreler için farklılık saptanmadı (p>0.05).
20. Çalışma grubundaki böbrek skarı olan ve böbrek skarı olmayan alt gruplar arasında yıllık APN atak sıklığı bakımından fark tespit edilmedi (p>0.05).
21. Böbrek skarı olan hastaların kendi sağlıklı kontrollerine göre plazma periostin ve idrar EGF düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu bulunurken (sırasıyla, p=0.048 ve p=0.001), idrar periostin düzeyinin, idrar periostin/kreatinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, p=0.015, p=0.013 ve p=0.001). İdrar kreatinin düzeyi ve idrar EGF/kreatinin oranında farklılık saptanmadı (p>0.05).
22. Böbrek skarı olmayan hastaların kendi sağlıklı kontrollerine göre idrar periostin düzeyinin ve idrar [(periostin/kreatinin) / (EGF/kreatinin)] oranının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken (sırasıyla, p=0.050 ve p=0.001), idrar EGF düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p=0.011). Plazma periostin ve idrar kreatinin düzeyleri; idrar periostin/kreatinin ve idrar EGF/kreatinin oranlarında farklılık tespit edilmedi (p>0.05).
23. Binary lojistik regresyon analizinde böbrek skarı varlığı ile plazma periostin düzeyinin düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.041).

24. ROC analizi ile eğri altında kalan alandaki(AUC: 0.710) farklı plazma periostin düzeyleri içinde 21.80 ng/ml'lik kesme değerin böbrekte skar yokluğunun tespitinde en yüksek duyarlılık (%89) ve özgüllük (%43) değerlerine sahip olduğu bulundu (p=0.025).

KAYNAKLAR

1. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. Paediatr Int Child Health 2017; 37(4): 273-9.
2. Karmazyn BK, Alazraki AL, Anupindi SA, Dempsey ME, Dillman JR, Dorfman SR, et al. Expert panel on pediatric imaging: ACR appropriateness criteria, urinary tract infection-child. J Am Coll Radiol 2017; 14(5S): S362-S71.
3. Balighian E, Burke M. Urinary tract infections in children. Pediatr Rev 2018; 39(1): 3-12.
4. Clark CJ, Kennedy WA II, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: When to worry. Urol Clin North Am 2010; 37(2): 229-41.
5. Leung AK, Robson WL. Urinary tract infection in infancy and childhood. Adv Pediatr 1991; 38: 257-285.
6. Leung AK. Urinary tract infection. Common problems in ambulatory pediatrics: Specific clinical problems, volume 1. New York: Nova Science Publishers, Inc 2011; pp173-181.
7. Awais M, Rehman A, Baloch NU, Khan F, Khan N. Evaluation and management of recurrent urinary tract infections in children: State of the art. Expert Rev Anti Infect Ther 2015; 13(2): 209-31.
8. Schlager TA. Urinary tract infections in infants and children. Microbiol Spectr 2016; 4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-00222016.
9. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin North Am 2006; 53(3): 379-400.
10. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. J Pediatr (Rio J) 2015; 91(6 Suppl 1): S2-S10.
11. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. Paediatr Child Health 2014; 19(6): 315-25.
12. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clin Microbiol Rev 2005; 18(2): 417-22.
13. Stephens GM, Akers S, Nguyen H, Woxland H. Evaluation and management of urinary tract infections in the school-aged child. Prim Care 2015; 42(1): 33-41.
14. Larcombe J. Urinary tract infection in children: Recurrent infections. BMJ Clin Evid 2015; 2015: 0306.
15. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors. In: Post TW, Ed. UpToDate. Waltham, MA. (Accessed on August 10, 2018).
16. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary tract infections. Prim Care 2008; 35(2): 345-67.

17. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. Pediatr Nephrol 2016; 31(8): 1253-65.

18. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. Semin Nephrol 2009; 29(4): 349-59.

19. Doern CD, Richardson SE. Diagnosis of urinary tract infections in children. J Clin Microbiol 2016; 54(9): 2233-42.

20. Leung AK, Kao CP, Robson WL. Urinary tract infection due to Salmonella stanleyville in an otherwise healthy child. J Natl Med Assoc 2005; 97(2): 281-3.

21. Garout WA, Kurdi HS, Shilli AH, Kari JA. Urinary tract infection in children younger than 5 years. Etiology and associated urological anomalies. Saudi Med J 2015; 36(4): 497-501.

22. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol 2015; 67(3): 546-558.

23. Burckhardt I, Panitz J, van der Linden M, Zimmermann S. Streptococcus pneumoniae as an agent of urinary tract infections - A laboratory experience from 2010 to 2014 and further characterization of strains. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 86(1): 97-101.

24. Megged O. Staphylococcus aureus urinary tract infections in children are associated with urinary tract abnormalities and vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2014; 29(2): 269-72.

25. Arora N, Saha A, Kaur M. Tuberculous pyelonephritis in children: Three case reports. Paediatr Int Child Health 2017; 37(4): 292-7.

26. Pougnet R, Sapin J, De Parscau L, Pougnet L. Streptococcus pneumoniae urinary tract infection in pedeatrics. Ann Biol Clin (Paris) 2017; 75(3): 348-50.

27. Desai DJ, Gilbert B, McBride CA. Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment. Aust Fam Physician 2016; 45(8): 558-63.

28. Schlager TA. Urinary tract infections in infants and children. Infect Dis Clin North Am 2003; 17(2): 353-65.

29. Robson WL, Leung AK. Explanation for false-positive urine cultures obtained by bag technique. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149(9): 1042-8.

30. Alper BS, Curry SH. Urinary tract infection in children. Am Fam Physician 2005; 72(12): 2483-8.

31. Riccabona M. Urinary tract infections in children. Curr Opin Urol 2003; 13(1): 59-62.

32. Hudson A, Romao RLP, MacLellan D. Urinary tract infection in children. CMAJ 2017; 189(16): E608.

33. Shahian M, Rashtian P, Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. Int J Infect Dis 2012; 16(7): e487-90.

34. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: Clinical features and diagnosis. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. (Accessed on August 10, 2018).

35. Gauthier M, Gouin S, Phan V, Gravel J. Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months. Pediatrics 2012; 129(5): 885-90.

36. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: Clinical features and diagnosis. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. (Accessed on August 10, 2018).

37. Copp HL, Schmidt B. Work-up of pediatric urinary tract infection. Urol Clin North Am 2015; 42(4): 519-26.

38. Verliat-Guinaud J, Blanc P, Garnier F, Gajdos V, Guigonis V. A midstream urine collector is not a good alternative to a sterile collection method during the diagnosis of urinary tract infection. Acta Paediatr 2015; 104(9): e395-400.

39. Roberts KB. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011; 128(3): 595-610.

40. Williams GJ, Hodson EH, Isaacs D, Craig JC. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. J Paediatr Child Health 2012; 48(4): 296-301.

41. Robinson JL, Le Saux N. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther 2016; 14(9): 809-16.

42. Yamasaki Y, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Hibi Y, Yamamoto M, et al. Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children. Pediatr Int 2017; 59(7): 786-92.

43. Baumer JH, Jones RW. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2007; 92(6): 189-92.

44. Ma JF, Shortliffe LM. Urinary tract infection in children: Etiology and epidemiology. Urol Clin North Am 2004; 31(3): 517-26.

45. Bonny AE, Brouhard BH. Urinary tract infections among adolescents. Adolesc Med 2005; 16(1): 149-61.

46. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: A comprehensive overview. Curr Opin Pediatr 2004; 16(1): 85-8.

47. Zhang H, Yang J, Lin L, Huo B, Dai H, He Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: An updated meta-analysis. World J Urol 2016; 34(3): 431-41.

48. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B, Rodrigo C, et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: A European validation study. J Pediatr 2007; 150(1): 89-95.

49. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MM. Procalcitonin, Creactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1: CD009185.

50. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M, Fanos V. Is serum procalcitonin able to predict long-term kidney morbidity from urinary tract infections in children? Clin Chem Lab Med 2008; 46(10): 1358-63.

51. Enikeev DV, Glybochko P, Alyaev Y, Enikeev M, Rapoport L. Imaging technologies in the diagnosis and treatment of acute pyelonephritis. Urologia 2017; 84(3): 179-84.

52. Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in infants older than one month and young children: Acute management, imaging, and prognosis. In: Post TW, Ed. UpToDate. Waltham, MA. (Accessed on August 10, 2018).

53. Sedberry-Ross S, Pohl HG. Urinary tract infections in children. Curr Urol Rep 2008; 9(2): 165-71.

54. Biassoni L, Chippington S. Imaging in urinary tract infections: current strategies and new trends. Sem Nucl Med 2008; 38(1): 5666.

55. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. Postgrad Med J 2006; 82(963): 31-5.

56. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management. https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/evidence/full-guidelinepdf-196566877 (Accessed on: August 12, 2018).

57. Mak RH, Kuo HJ. Pathogenesis of urinary tract infection: An update. Curr Opin Pediatr 2006; 18(2): 148-52.

58. Subcommittee On Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. Pediatrics 2016; 138(6): e20163026.

59. Jackson MA, Schutze GE; Committee On Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. Pediatrics 2016; 138(5). pii: e20162706.

60. Leung AK, Chan PY, Cho HY. Constipation in children. Am Fam Physician 1996; 54(2): 611-8.

61. Hellerstein S. Acute urinary tract infection: Evaluation and treatment. Curr Opin Pediatr 2006; 18(2): 134-138.

62. Delbet JD, Lorrot M, Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. Expert Opin Pharmacother 2017; 18(15): 1619-25.

63. Palazzi DL, Campbell JR. Acute infectious cystitis: Management and prognosis in children older than two years and adolescents. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA. (Accessed on August 10, 2018).

64. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, et al. Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young

children: Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. Acta Paediatr 2012; 101(5): 451-7.

65. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2014; (7): CD003772.

66. Robson WL, Leung AK. Scarring is the central issue in urinary tract infection, not vesicoureteral reflux. Clin Pediatr (Phila) 2001; 40(5): 302-3.

67. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo SG, Mathews R, et al. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. Pediatrics 2016; 137(1): e20152982.

68. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, et al. Early Antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. JAMA Pediatr 2016; 170(9): 84854.

69. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee. Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. Paediatr Child Health 2015; 20(1): 45-51.

70. Rosen JM, Kriegermeier A, Adams PN, Klumpp DJ, Saps M. Urinary tract infection in infancy is a risk factor for chronic abdominal pain in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60(2): 14216.

71. Leung AK, Hon KL, Leung TN. Febrile seizures: An overview. Drugs Context 2018; 7: 212536. doi: 10.7573/dic.212536.

72. Karavanaki KA, Soldatou A, Koufadaki AM, Tsentidis C, Haliotis FA, Stefanidis CJ. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. Acta Paediatr 2017; 106(1): 149-54.

73. Zaffanello M, Tardivo S, Cataldi L, Fanos V, Biban P, Malerba G. Genetic susceptibility to renal scar formation after urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis of candidate gene polymorphisms. Pediatr Nephrol 2011; 26(7): 1017-29.

74. Liu J, Zhang J, Xu F, et al. (2018): Structural characterizations of human periostin dimerization and cysteinylation. FEBS Lett 592: 1789-1803.

75. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. Pediatrics 2010; 126(6): 1084-91.

76. Roberts JA. Mechanisms of renal damage in chronic pyelonephritis. Curr Top Pathol 1995; 88:265-287.

77. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, et al. (1993): Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. Biochem J 294: 271-278.

78. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Pediatr Nephrol 2005; 20:1043-1053.

79. Mattoo TK, Mathews R. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring. In: Pediatric Nephrology, 6th edn, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, pp1311-1336.

80. Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. Am J Kidney Dis 1991;17:1–9.

81. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, et al. (1993): Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. Biochem J 294: 271-278.

82. Liu J, Zhang J, Xu F, et al. (2018): Structural characterizations of human periostin dimerization and cysteinylation. FEBS Lett 592: 1789-1803.

83. Kudo A (2019): Periostin in bone biology. Adv Exp Med Biol 1132: 43-47.

84. Kudo A (2017): Introductory review: periostin-gene and protein structure. Cell Mol Life Sci 74: 4259-4268.

85. Hwang EY, Jeong MS, Park EK, et al. (2014): Structural characterization and interaction of periostin and bone morphogenetic protein for regulation of collagen cross-linking. Biochem Biophys Res Commun 449: 425-431.

86. Morra L, Rechsteiner M, Casagrande S, et al (2012): Characterization of periostin isoform pattern in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 76: 183-190.

87. Morra L, Moch H (2011): Periostin expression and epithelial-mesenchymal transition in cancer: a review and an update. Virchows Arch 459: 465-475.

88. Viloria K, Hill NJ (2016): Embracing the complexity of matricellular proteins: the functional and clinical significance of splice variation. Biomol Concepts 7: 117-132.

89. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, et al. (2014): The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. Cell Mol Life Sci 71: 1279-1288.

90. Oshima A, Tanabe H, Yan T, et al. (2002): A novel mechanism for the regulation of osteoblast differentiation: transcription of periostin, a member of the fasciclin I family, is regulated by the bHLH transcription factor, twist. J Cell Biochem 86: 792-804.

91. Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, et al. (1999): Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta. J Bone Miner Res 14: 1239-1249.

92. Du J, Li M (2017): Functions of periostin in dental tissues and its role in periodontal tissues' regeneration. Cell Mol Life Sci 74: 4279-4286.

93. Cobo T, Obaya A, Cal S, et al. (2015): Immunohistochemical localization of periostin in human gingiva. Eur J Histochem 59: 2548.

94. Bonnet N, Garnero P, Ferrari S (2016): Periostin action in bone. Mol Cell Endocrinol 432: 75-82.

95. Idolazzi L, Ridolo E, Fassio A, et al. (2017): Periostin: The bone and beyond. Eur J Intern Med 38: 12-16.

96. Murota H, Lingli Y, Katayama I (2017): Periostin in the pathogenesis of skin diseases. Cell Mol Life Sci 74: 43214328.

97. Walker JT, McLeod K, Kim S, et al. (2016): Periostin as a multifunctional modulator of the wound healing response. Cell Tissue Res 365: 453-465.

98. Horne TE, VandeKopple M, Sauls K, et al. (2015): Dynamic heterogeneity of the heart valve interstitial cell population in mitral valve health and disease. J Cardiovasc Dev Dis 2: 214-232.

99. Iwayama T, Olson LE (2013): Involvement of PDGF in fibrosis and scleroderma: recent insights from animal models and potential therapeutic opportunities. Curr Rheumatol Rep 15: 304.

100. Yamaguchi Y, Ono J, Masuoka M, et al. (2013): Serum periostin levels are correlated with progressive skin sclerosis in patients with systemic sclerosis. Br J Dermatol 168: 717-725.

101. Adam O, Löhfelm B, Thum T, et al. (2012): Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis. Basic Res Cardiol 107: 278.

102. Snider P, Hinton RB, Moreno-Rodriguez RA, et al. (2008): Periostin is required for maturation and extracellular matrix stabilization of noncardiomyocyte lineages of the heart. Circ Res 102: 752-760.

103. Landry NM, Cohen S, Dixon IMC (2017): Periostin in cardiovascular disease and development: a tale of two distinct roles. Basic Res Cardiol 113: 1.

104. Wang D, Oparil S, Feng JA, et al. (2003): Effects of pressure overload on extracellular matrix expression in the heart of the atrial natriuretic peptide-null mouse. Hypertension.

105. 88-95. 42. Oka T, Xu J, Kaiser RA, et al. (2007): Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling. Circ Res 101: 313-321.

106. O'Dwyer DN, Moore BB (2017): The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. Cell Mol Life Sci 74: 43054314.

107. Izuhara K, Ohta S, Ono J (2016): Using periostin as a biomarker in the treatment of asthma. Allergy Asthma Immunol Res 8: 491-498.

108. Ashley SL, Wilke CA, Kim KK, et al. (2017): Periostin regulates fibrocyte function to promote myofibroblast differentiation and lung fibrosis. Mucosal Immunol 10: 341-351.

109. Sen K, Lindenmeyer MT, Gaspert A, et al. (2011): Periostin is induced in glomerular injury and expressed de novo in interstitial renal fibrosis. Am J Pathol 179: 1756-1767.

110. Wantanasiri P, Satirapoj B, Charoenpitakchai M, et al. (2015): Periostin: a novel tissue biomarker correlates with chronicity index and renal function in lupus nephritis patients. Lupus 24: 835-845.

111. Satirapoj B, Witoon R, Ruangkanchanasetr P, et al. (2014): Urine periostin as a biomarker of renal injury in chronic allograft nephropathy. Transplant Proc 46: 135-140.

112. Satirapoj B, Tassanasorn S, Charoenpitakchai M, et al. (2015): Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus. PLoS One 10: e0124055.

113. Sorocos K, Kostoulias X, Cullen-McEwen L, et al. (2011): Expression patterns and roles of periostin during kidney and ureter development. J Urol 186: 1537-1544.

114. Satirapoj B, Wang Y, Chamberlin MP, et al. (2012): Periostin: novel tissue and urinary biomarker of progressive renal injury induces a coordinated mesenchymal phenotype in tubular cells. Nephrol Dial Transplant 27: 2702-2711.

115. Mael-Ainin M, Abed A, Conway SJ, et al. (2014): Inhibition of periostin expression protects against the development of renal inflammation and fibrosis. J Am Soc Nephrol 25: 17241736.

116. Hwang JH, Yang SH, Kim YC, et al. Experimental inhibition of periostin attenuates kidney fibrosis. Am J Nephrol 46: 501-517.

117. Guerrot D, Dussaule JC, Mael-Ainin M, et al. (2012): Identification of periostin as a critical marker of progression/reversal of hypertensive nephropathy. PLoS One 7: e31974.

118. Raman A, Parnell SC, Zhang Y, et al. (2018): Periostin overexpression in collecting ducts accelerates renal cyst growth and fibrosis in polycystic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol 315: F1695-F1707.

119. Wallace DP, Quante MT, Reif GA, et al. (2008): Periostin induces proliferation of human autosomal dominant polycystic kidney cells through alphaV-integrin receptor. Am J Physiol Renal Physiol 295: F1463-1471.

120. Haertel-Wiesmann M, Liang Y, Fantl WJ, et al. (2000): Regulation of cyclooxygenase-2 and periostin by Wnt-3 in mouse mammary epithelial cells. J Biol Chem 275: 32046-32051.

121. Kang YS, Li Y, Dai C, et al. (2010): Inhibition of integrin-linked kinase blocks podocyte epithelial-mesenchymal transition and ameliorates proteinuria. Kidney Int 78: 363373.

122. Li L, Fan D, Wang C, et al. (2011): Angiotensin II increases periostin expression via Ras/p38 MAPK/CREB and ERK1/2/ TGF-β1 pathways in cardiac fibroblasts. Cardiovasc Res 91: 80-89.

123. D. A. Fisher, E. C. Salido, and L. Barajas, “Epidermal growth factor and the kidney,” Annual Review of Physiology, vol. 51, no. 1, pp. 67–80, 1989.

124. L. B. Rall, J. Scott, G. I. Bell et al., “Mouse prepro-epidermal growth factor synthesis by the kidney and other tissues,” Nature, vol. 313, no. 5999, pp. 228–231, 1985.

125. G. Parries, K. Chen, K. S. Misono, and S. Cohen, “The human urinary epidermal growth factor (EGF) precursor. Isolation of a biologically active 160-kilodalton heparin-binding proEGF with a truncated carboxyl terminus,” Journal of Biological Chemistry, vol. 270, no. 46, pp. 27954–27960, 1995.

126. Wu H, Chen L, Xie J, et al. (2016): Periostin expression induced by oxidative stress contributes to myocardial fibrosis in a rat model of high salt-induced hypertension. Mol Med Rep 14: 776-782.

127. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, et al. (2017): Periostin in inflammation and allergy. Cell Mol Life Sci 74: 4293-4303.

128. Bian X, Su X, Wang Y, et al. (2019): Periostin contributes to renal and cardiac dysfunction in rats with chronic kidney disease: Reduction of PPARα. Biochimie 160: 172-182.

129. An JN, Yang SH, Kim YC, et al. (2019): Periostin induces kidney fibrosis after acute kidney injury via the p38 MAPK pathway. Am J Physiol Renal Physiol 316: F426-F437.

130. Yarım G.F, Kazak F, Epidermal Büyüme Faktörü, Kocatepe Veterinary Journal, Kocatepe Vet J (2016) 9(3):215-225 DOI:10.5578/kvj.24183.

131. Zhang, W.R.; Parikh, C.R. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. Annu. Rev. Physiol. 2019, 81, 309–333. [CrossRef].

132. Bidin, M.Z.; Shah, A.M.; Stanslas, J.; Seong, C.L.T. Blood and urine biomarkers in chronic kidney disease: An update. Clin. Chim. Acta 2019, 495, 239–250. [CrossRef].

133. Li, B.; Zhang, Y.; Wang, F.; Nair, V.; Ding, F.; Xiao, H.; Yao, Y.; Kretzler, M.; Ju, W.; Ding, J. Urinary epidermal growth factor as a prognostic marker for the progression of Alport syndrome in children. Pediatr. Nephrol. 2018, 33, 1731–1739. [CrossRef] [PubMed].

134. R. C. Harris, “Potential physiologic roles for epidermal growth factor in the kidney,” American Journal of Kidney Diseases, vol. 17, no. 6, pp. 627–630, 1991.

135. L. C. Read, F. M. Upton, G. L. Francis, J. C. Wallace, G. W. Dahlenberg, and F. John Ballard, “Changes in the growthpromoting activity of human milk during lactation,” Pediatric Research, vol. 18, no. 2, pp. 133–139, 1984.

136. B. Dvorak, “Milk epidermal growth factor and gut protection,” The Journal of Pediatrics, vol. 156, no. 2, pp. S31–S35, 2010.

137. Hwang, J.H.; Yang, S.H.; Kim, Y.C.; Kim, J.H.; An, J.N.; Moon, K.C.; Oh, Y.K.; Park, J.Y.; Kim, D.K.; Kim, Y.S.; et al. Experimental Inhibition of Periostin Attenuates Kidney Fibrosis. Am. J. Nephrol. 2017, 46, 501–517.

138. Conway, S.J.; Izuhara, K.; Kudo, Y.; Litvin, J.; Markwald, R.; Ouyang, G.; Arron, J.; Holweg, C.T.J.; Kudo, A. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. Experientia 2013, 71, 1279–1288.

139. Kudo, A.; Kii, I. Periostin function in communication with extracellular matrices. J. Cell Commun. Signal. 2017, 12, 301–308.

140. Hwang, J.H.; Lee, J.P.; Kim, C.T.; Yang, S.H.; Kim, J.H.; An, J.N.; Moon, K.C.; Lee, H.; Oh, Y.K.; Joo, K.W.; et al. Urinary Periostin Excretion Predicts Renal Outcome in IgA Nephropathy. Am. J. Nephrol. 2016, 44, 481–492.

141. Prakoura, N.; Kavvadas, P.; Kormann, R.; Dussaule, J.C.; Chadjichristos, C.E.; Chatziantoniou, C. NFκB-Induced Periostin Activates Integrin-β3 Signaling to Promote Renal Injury in GN. J. Am. Soc. Nephrol. 2017, 28, 1475–1490.

142. Kudo, A. Periostin in fibrillogenesis for tissue regeneration: Periostin actions inside and outside the cell. Experientia 2011, 68, 3201–3207.

143. Mael-Ainin, M.; Abed, A.; Conway, S.J.; Dussaule, J.-C.; Chatziantoniou, C. Inhibition of Periostin Expression Protects against the Development of Renal Inflammation and Fibrosis. J. Am. Soc. Nephrol. 2014, 25, 1724–1736.

144. Sen, K.; Lindenmeyer, M.T.; Gaspert, A.; Eichinger, F.; Neusser, M.A.; Kretzler, M.; Segerer, S.; Cohen, C.D. Periostin is induced in glomerular injury and expressed de novo in interstitial renal fibrosis. Am. J. Pathol. 2011, 179, 1756–1767.

145. Wallace, D.P. Periostin in the Kidney. Single Mol. Single Cell Seq. 2019, 1132, 99–112.

146. Turczyn A, Pańczyk-Tomaszewska M, Krzemień G, Górska E, Demkow U. The Usefulness of Urinary Periostin, Cytokeratin-18, and Endoglin for Diagnosing Renal Fibrosis in Children with Congenital Obstructive Nephropathy. J Clin Med 2021;10:4899.

147. Walton G, Buttyan R, Garcia-Montes E, et al. Renal growth factor expression during the early phase of experimental hydronephrosis. J Urol 1992;148:510-4.

148. Bartoli F, Gesualdo L, Paradies G, et al. Renal expression of monocyte chemotactic protein-1 and epidermal growth factor in children with obstructive hydronephrosis. J Pediatr Surg 2000;35:569-72.

149. Yang Y, Hou Y, Wang CL, et al. Renal expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 in children with congenital hydronephrosis. Urology 2006;67:817-21.

150. Grandaliano G, Gesualdo L, Bartoli F, et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. Kidney Int 2000;58:182-92.

151. Taha AM, Shokeir AA, Osman HG, et al. Pelvi-ureteric junction obstruction in children: the role of urinary transforming growth factor-β1 and epidermal growth factor. BJU Int 2007;99:899-903.

152. Sangeetha G, Babu R. Comparing accuracy of urinary biomarkers in diferentiation of ureteropelvic junction obstruction from nonobstructive dilatation in children. Pediatr Nephrol 2022;37:2277-2287.

153. Yang L, Guo T, Chen Y, Bian K. The multiple roles of periostin in non-neoplastic disease. Cells 2022;12:50.

154. Ozcan SS, Sacmaci H, Cakir M. Decreased serum periostin level is associated with carpal tunnel syndrome. Ann Med Res 2020;27:1584-1589.

155. Ahlfeld SK, Davis SD, Kelley KJ, Poindexter BB. Early elevation of plasma periostin is associated with chronic ventilator-dependent bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:1430-1433.

156. Ozceker D, Yucel E, Sipahi S, Dilek F, Ozkaya E, Guler EM, Kocyigit A, Guler N, Tamay Z. Evaluation of periostin level for predicting severity and chronicity of childhood atopic dermatitis. Postepy Dermatol Alergol 2019;36:616-619.

157. Türk M, Yilmaz I, Gökahmetoğlu S, Koç AN. Stable and exacerbation period serum cytokine and periostin levels of the five distinct phenotypes of severe asthma. Turk J Med Sci 2021 Jun 13.

158. Coelho T, Sonnenberg-Riethmacher E, Gao Y, Mossotto E, Khojanazarov A, Griffin A, et al. Expression profile of the matricellular protein periostin in paediatric inflammatory bowel disease. Sci Rep 2021;11:6194.

159. Turczyn A, Krzemień G, Górska E, Demkow U, Pańczyk-Tomaszewska M. Serum and urine periostin and cytokeratin-18 in children with congenital obstructive nephropathy. Cent Eur J Immunol 2022;47:63-72.